

**Untersuchungen
über die Funktion der Granulozyten bei verschiedenen
Erkrankungen und bei Leukozytenkonzentraten**

von

REINHOLD MUNKER
aus Nürnberg

Aus der Kinderklinik A (Direktor : Prof.Dr.med. Ch.Jézéquel)
und der Medizinischen Klinik D (Direktor : Prof.Dr.med.J.-L.Richier)
der Université de Rennes I

Untersuchungen über die Funktion der Granulozyten
bei verschiedenen Erkrankungen und bei Leukozytenkonzentraten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt von

Reinhold Munker

aus Nürnberg

1979

Gedruckt mit Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan : Prof.Dr.med.Kersten
Referent : Prof.Dr.med.Dr.med.h.c.G.Berg
Koreferent : Prof.Dr.med.L.Demling

Datum der mündlichen Prüfung : 29.1.1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Seite 3	EINLEITUNG
Seite 4	KAPITEL I ALLGEMEINER ÜBERBLICK
Seite 5	-Die Chemotaxis
Seite 11	-Die Opsonisation
Seite 14	-Die Phagozytose
Seite 21	-Die Bakterizidie
Seite 34	KAPITEL II UNTERSUCHTE PATIENTEN UND VERWENDETE METHODEN
Seite 44	KAPITEL III ERGEBNISSE
Seite 46	A)Hämatologische Erkrankungen
Seite 50	B)Häufige Infektionen und Immundefizite bei Kindern
Seite 52	C)Dermatologische Erkrankungen
Seite 55	D)Hämochromatosen
Seite 56	E)Sonstige Fälle
Seite 58	F)Leukozytenkonzentrate
Seite 60	Mittelwerte und Standardabweichungen der k-Werte
Seite 62	Zusammenfassung der Ergebnisse
Seite 67	KAPITEL IV DISKUSSION
Seite 68	I)Die technischen Gesichtspunkte
Seite 73	II)Hämatologische Erkrankungen
Seite 82	III)Häufige Infektionen und Immundefizite bei Kindern
Seite 86	IV)Dermatologische Erkrankungen
Seite 88	V)Hämochromatosen
Seite 90	VI)Sonstige Fälle
Seite 92	VII)Leukozytenkonzentrate
Seite 94	ZUSAMMENFASSUNG
Seite 96	DANKSAGUNGEN
Seite 99	LITERATURVERZEICHNIS

Einleitung

Die Kenntnisse über die spezifische Immunität (die Funktion der B- und T-Lymphozyten) hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Jedoch ist die unspezifische Immunität ebenso wichtig, weil sie den Organismus zuerst vor bakteriellen Infektionen schützt. Die unspezifische Immunität ist von den phagozytären Zellen abhängig (neutrophile und eosinophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen). Die infantile septische Granulomatose ist ein charakteristisches Beispiel für eine Störung der Bakterizidie.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Funktion der Granulozyten im Verlauf verschiedener hämatologischer, dermatologischer und infektiöser Krankheiten, sowie von Granulozyten, die mit Zellseparatoren für Leukozytentransfusionen gewonnen werden, zu untersuchen.

Im ersten Kapitel werden anhand der Literatur die einzelnen Etappen der Funktion der phagozytären Zellen dargestellt. Es handelt sich dabei um die Chemotaxis, die Opsonisation, die Phagozytose und die Bakterizidie.

Im zweiten Kapitel wird über die untersuchten Patienten und die angewandten Methoden berichtet. Dies sind die Phagozytose auf Objektträger, die Untersuchung der Bakterizidie mit bakteriologischen Methoden und die Reduktion des NBT-Farbstoffs.

Im dritten Kapitel werden die Ergebnisse, versehen mit klinischen und paraklinischen Anmerkungen dargestellt.

Im vierten Kapitel werden diese Ergebnisse, verglichen mit der Literatur diskutiert.

K A P I T E L I

Allgemeiner Überblick

DIE CHEMOTAXIS

I) DEFINITION

Die positive Chemotaxis ist die Wanderung der phagozytären Zellen in eine bestimmte Richtung. Diese Wanderung geschieht unter dem Einfluß von Serumfaktoren (Zytotaxinen) und geht in die Richtung des Konzentrationsgradienten. Sie unterscheidet sich von der zufälligen Bewegung.

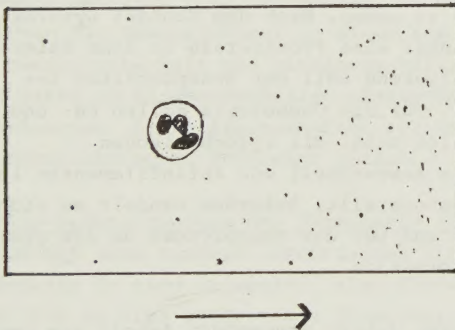


Abb. Nr. 1 Chemotaxis

II) MECHANISMEN DER CHEMOTAXIS

Heute kennt man eine ganze Reihe chemotaktischer Substanzen (Zytotaxine): das Kasein, die Peptone, bakterielle Substanzen, verschiedene Komplementfraktionen, bestimmte Zellen des Organismus, post-lysosomale Granulozytenfraktionen, das Kallikrein, die Fibrinspaltprodukte. Andere Substanzen wirken als Zytotaxigene indem sie die Freisetzung von chemotaktischen Faktoren hervorrufen. Zu den Zytotaxigenen gehören die Lysosomenfraktionen von verschiedenen Zellen, Plasmin, Endotoxin, Antigen-Antikörperkomplexe, Abbauprodukte von mit Viren infizierten Zellen (66). Auch Inaktivatoren der Zytotaxine wurden beschrieben.

Auf der Zellmembran der Granulozyten scheint es Rezeptoren für die Zytotaxine zu geben. Nach dem Kontakt Zytotaxin-Rezeptor wird offenbar eine Proesterase in eine Esterase umgewandelt; anschließend soll der Rezeptorsitus inaktiviert sein (6). Für die Chemotaxis sollen Ca- und Mg-ionen erforderlich sein. Mit zytochemischen Techniken wurde die Anwesenheit von Aktinfilamenten in der Zellmembran festgestellt. Außerdem handelt es sich bei der Chemotaxis und bei der Phagozytose um die gleiche Art der Membrandeformation.

In einer aus früheren Jahren stammenden Arbeit gab Lewis (72) die Wanderungsgeschwindigkeit der Granulozyten mit 19 Mikron pro Minute an.

III) DIE UNTERSUCHUNG DER CHEMOTAXIS

A) In-vitro-Untersuchungen der Chemotaxis

Herkömmlicherweise untersucht man die gerichtete Bewegung der phagozytären Zellen mit der Methode nach Boyden (14). Eine sogenannte Boydenkammer besteht aus zwei von einem Fein-porenfilter getrennten Teilen. In den oberen Teil fügt man die phagozytären Zellen und in den unteren Teil die chemo-taktischen Substanzen ein. Nach einer gewissen Zeit zählt man die Zellen, denen es gelungen ist, den Filter zu durchqueren. Keller und Mitarbeiter (65) haben diese Technik modifiziert, indem sie einen zweiten Filter eingeführt haben. Eine Boydenkammer ohne Konzentrationsgradienten ermöglicht es, die ungerichtete Fortbewegung der Granulozyten ("random mobility") zu beobachten. Noch andere Tests erforschen die Beweglichkeit in einem Kapillarröhrchen, die Deformierbarkeit und die Aggregabilität. Es handelt sich dabei um serumunabhängige Eigenschaften der Granulozyten. Diese Eigenschaften sollen die Grundlage des chemotaktischen Phänomens bilden.

B) In-vivo-Untersuchungen der Chemotaxis (Leukozytenmobilisation)

Rebuck hat eine Technik beschrieben, die es ermöglicht, die Chemotaxis in vivo zu messen, also direkt beim Menschen (94). Die in vivo untersuchte Chemotaxis wird allgemein Leukozytenmobilisation genannt. Senn und Jungi (104) haben die Technik von Rebuck weiterentwickelt. Man nimmt eine oberflächliche Hautabrasion vor und bedeckt diese während 24 Stunden mit einer sterilen Plastikkammer. Anschließend wird die Zahl der weißen Blutkörperchen, die sich in der Flüssigkeit dieser Kammer befinden, gezählt.

Eine Granulozytenclearance kann errechnet werden, indem man die Zahl der Granulozyten im Exsudat in ein Verhältnis setzt zur Zahl der Granulozyten im peripheren Blut.

Mit diesen Untersuchungen hat man Serumfaktoren definiert, die zur Chemotaxis in vivo befähigt sind: es handelt sich dabei um gewisse Komplementfraktionen, Gammaglobuline, Albumin und ein Leukoegressin (124), das spezifisch auf der Ebene des Kapillarendothels wirken soll. Leukozytenextrakte und Substanzen, die von verletzten Geweben freigesetzt werden, sind ebenfalls zur Leukozytenmobilisierung in vivo befähigt.

Verschiedene Autoren haben sich bemüht, eine Korrelation zwischen der Chemotaxis in vitro und der Leukozytenmobilisation in vivo herzustellen (58, 60).

IV) KRANKHEITEN IN ZUSAMMENHANG MIT DER CHEMOTAXIS

A) Von zellulären Faktoren abhängige Störungen der Chemotaxis

Das Syndrom der faulen Leukozyten

Zu diesem Syndrom gehören laut Miller (78) gehäufte Infektionen mit mäßigem Fieber, eine schwere Neutropenie und ein reiches Knochenmark. Die Chemotaxistests sind in vitro und in vivo pathologisch. Die medikamentöse Stimulierung des Randpools der Granulozyten und des Knochenmarks bleibt ohne Erfolg.

Das Chediak-Steinbrinck-Higashi-Syndrom

Bei dieser autosomal rezessiv vererbten Krankheit enthalten die Leukozyten Riesenslysosomen. Eiternde Infektionen sind häufig (30). Die Chemotaxistests fallen pathologisch aus. Anzumerken ist, daß die Bakterizidie bei diesem Syndrom

ebenfalls gestört ist. Kürzlich haben Boxer und Mitarbeiter (13) in vitro die Chemotaxis und die Bakterizidie bei diesem Syndrom normalisiert, indem sie die Leukozyten mit cholinergischen Substanzen oder GMP inkubiert haben.

Sonstige Fälle (78)

Drei Kinder hatten gehäufte Infektionen mit *Trichophyton rubrum* und eine Störung der Chemotaxis. Gleichzeitig waren die Motilität, die Mobilisierung in vivo und die Zahl der Leukozyten im Blut normal. Ein Mädchen hatte gleichzeitig ein Defizit der zellulären Immunität und eine Störung der Chemotaxis. Schließlich wurde bei verschiedenen Krankheiten eine Störung der Chemotaxis in einigen Fällen gefunden: Hypogammaglobulinämie (43), Urämie, rheumatoide Arthritis, Diabetes (70). Die Störung der Chemotaxis könnte teilweise die gesteigerte Infektionsneigung der Diabetiker erklären. Trotzdem ist die klinische Auswirkung einer Störung der Chemotaxis nicht immer offensichtlich. In der akuten Phase bakterieller Infektionen hat die Untersuchung der Chemotaxis widersprüchliche Ergebnisse gebracht (42, 55). Bestimmte Medikamente, darunter Kolchizin und die Kortikoide üben einen negativen Einfluß auf die Chemotaxis aus. Miller nennt in seinem Überblick über die Chemotaxis (78) 7 Fälle, in denen mindestens zwei unterschiedliche Funktionen der Granulozyten beeinträchtigt waren, zum Beispiel Chemotaxis und Bakterizidie. Bei diesen Fällen könnte die ursächliche Störung auf der Ebene der Zellmembran liegen. Boxer und Mitarbeiter (12) ist es gelungen, zu beweisen, daß in einem Fall eine mangelhafte Polymerisierung des Membranaktins für das Defizit der Chemotaxis verantwortlich war.

B) Störungen der Chemotaxis in Zusammenhang mit Serumfaktoren
Störungen des Komplements

Miller (78) berichtet über einige Fälle, die C 1r, C 2, C 3, C 5 und den alternativen Weg der Komplementaktivierung betreffen. Kürzlich haben Bowers und Mitarbeiter (11) den Fall eines jungen Mannes veröffentlicht, der im Verlauf einer allergischen Reaktion eine Störung der Chemotaxis und ein Fehlen des Komplements aufwies. Die genannten Autoren denken, daß die Komplementspaltprodukte als Inhibitoren der Chemotaxis hätten wirken können. Jedoch könnte man ebenfalls den Einfluß einer eventuellen Erhöhung des Immunglobulins E im Serum diskutieren.

Seruminhibitoren der Chemotaxis wurden noch bei verschiedenen Krankheiten gefunden: alkoholtoxische Leberzirrhose (104), rezidivierende Infektionen bei Kindern, Hodgkinsche Lymphgranulomatose (78).

In der deutschen Literatur der letzten Jahre haben Haferkamp und Mitarbeiter über 3 Fälle von Chemotaxisstörungen verbunden mit gehäuften Infektionen berichtet (51).

Die Probleme der Chemotaxis sind noch längst nicht alle gelöst. Jedoch hat es die Untersuchung der in-vitro-Phänomene ermöglicht, die physiologischen Vorgänge besser zu verstehen.

D I E O P S O N I S A T I O N

I) DEFINITION

Die Opsonisation ist eine Vorbedingung für die Phagozytose. Das Wort opsonisieren kommt aus dem Griechischen und bedeutet "zum Essen anrichten". Man bezeichnet jedes Serumprotein als Opsonin, das sich mit den Bakterien verbindet, um deren Phagozytose zu erleichtern.

Als Opsonine kommen die spezifischen Antikörper und die Komplementfraktionen in Frage. Erstere sind thermostabil, letztere thermolabil.

II) UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Das Phänomen der Opsonisation wird in vitro untersucht, indem man phagozytäre Zellen und Bakterien in Reaktion bringt und die Opsonine zugibt (88). Je nach der Opsonisation erfolgt die Phagozytose mehr oder weniger gut.

Beim Versuchstier in vivo untersucht man die Opsonisation, indem man radioaktiv markierte Bakterien injiziert. Danach gibt man die Opsonine zu. Der Grad der Opsonisation ist parallel zur Eliminationsgeschwindigkeit der Bakterien.

III) DIE MECHANISMEN DER OPSONISATION

A) Antikörper alleine

Die spezifischen Antikörper alleine (IgG und IgM) wirken als Opsonine, wenn sie sich gegenüber den Antigenen im Überschuß befinden. Dann bindet sich das Fab-Fragment des Antikörpers an das Antigen und der Antigen-Antikörperkomplex kann sich schließlich mit dem Fc-Fragment des Antikörpers an die phagozytäre Zelle binden. Die IgM-Moleküle scheinen wirksamer als die IgG-Moleküle für die Opsonisation zu sein.

B) Die Antikörper und der klassische Komplementweg

Unter normalen Bedingungen geschieht die Opsonisation unter Mitwirkung des klassischen Komplementwegs. Das Komplementsystem besteht aus einer Erkennungseinheit (C 1), einer Aktivierungseinheit (C 2, C 3, C 4) und einem System, das Membranen angreift (C 5 - 9). Wenn C 1 mit einem Antigen-Antikörperkomplex in Kontakt tritt, heftet sich die C 1q Fraktion an das Fc-Teil des Antikörpers. Dadurch werden die Komplementreaktionen ausgelöst (C 4, C 2, C 3-konvertase, C 3a, C 3~~6~~, C5-konvertase, C 5a, C 5~~6~~, Adsorption von C 6, C 7, Bindung von C 8, C 9). Besonders C 3~~6~~ und C 4 ~~6~~ haben stark opsonisierende Eigenschaften (43, 81).

C) Alternativer Weg des Komplements oder Properdinsystem

In Abwesenheit spezifischer Antikörper kann ein Antigen direkt das Komplement aktivieren (C 2 Aktivator). Dieser alternative Weg ist besonders in den frühen Stadien einer Infektion und für gramnegative Bakterien wichtig (88).

Diese drei Mechanismen ergänzen sich in ihrer Funktion und arbeiten eng zusammen in der Immunabwehr des Organismus.

IV. DIE STÖRUNGEN DER OPSONISATION

Allgemein gesprochen ruft eine mangelhafte Opsonisation eine erhöhte Empfindlichkeit für Infektionen hervor; dies ist offensichtlich für die Agammaglobulinämie. Die betroffenen Kinder sterben in den ersten zwei Lebensjahren an viralen und bakteriellen Infektionen. Bei der Hypogammaglobulinämie sind die gehäuften Infektionen ebenfalls gut bekannt. Die Opsonisation wurde bei der Hypogammaglobulinämie als gestört gefunden (77).

Ein Defizit der Opsonisation wurde bei Neugeborenen und bei der Sichelzellanämie festgestellt (123). Im letzteren Fall soll eine Störung des alternativen Wegs für das Defizit der Opsonisation verantwortlich sein. Andere veröffentlichte Fälle weisen auf die Abwesenheit oder den verstärkten Umsatz von C 3 oder auf ein falsches Funktionieren von C 5 hin.

Kürzlich haben Weinstein und Young die Funktion der Granulozyten bei Septikämien mit gram-negativen Bakterien untersucht. Bei 15 von 30 Patienten war die Opsonisation von *E. Coli* unzureichend, bei 4 weiteren Patienten wurden Serum-inhibitoren der Opsonisation nachgewiesen. Diese Autoren ziehen den Schluß, daß eine mangelnde Opsonisation die häufigste Ursache für eine Verminderung der Phagozytose ist (121).

D I E P H A G O Z Y T O S E

I) DEFINITION

Die Phagozytose ist der Transport eines Partikels von außen nach innen in eine Zelle. Im peripheren Blut sind nur die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und die Monozyten zur Phagozytose befähigt.

Die Phagozytose läuft sehr schnell ab. Trotzdem läßt sie sich in vier Stadien unterteilen (113):

- am Anfang steht ein Erkennungsphänomen, das dann von der Adhäsion zwischen dem Partikel und dem Phagozyten gefolgt ist. Der genaue Mechanismus der Erkennung ist noch unbekannt.
- die Bildung von Pseudopodien
Das hyaline Ektoplasma (oder periphere Strukturen) entfernt sich vom Zentrum der Zelle, flacht sich ab und umfließt das Partikel.
- der Metabolismus der Phagozytose
Wenn man die anaerobe Glykolyse inhibiert, ist die Phagozytose beeinträchtigt.
- die Fusion der Pseudopodien um das Partikel. Dadurch befindet sich das Partikel in einer Vakuole (=Phagosom) und die Bakterizidie kann beginnen.

II) UNTERSUCHUNGSMETHODEN DER PHAGOZYTOSE

Herkömmlicherweise beobachtet man das Ergebnis der Interaktion Phagozyten - Partikel auf dem Objektträger nach Anfärbung im Lichtmikroskop. Diese Methode ist einfach durchzuführen, aber sie erlaubt es nicht, die phagozytierten Partikel

von denen zu unterscheiden, die sich nur auf der Oberfläche des Phagozyten befinden. Aus diesem Grund ist es fragwürdig, die Phagozytose zu quantifizieren, indem man die Partikel pro Zelle zählt, wie es manche Autoren gemacht haben, indem sie einen phagozytären Index berechnet haben (15).

Um den sicheren Beweis der Phagozytose eines Partikels zu haben, muß man über ein Elektronenmikroskop verfügen und Serienschnitte durchführen. Für diese Technik fixiert man die Zellen mit Rutheniumrot, das sich nur auf der äußeren Zellmembran niederschlägt.

Indirekt kann die Phagozytosekapazität mit einem Bakterizidietest bestimmt werden. Man läßt die Bakterien und die Leukozyten wie sonst inkubieren, aber anstatt die Leukozyten aufzulösen, trennt man die nicht phagozytierten Bakterien, um sie dann zu zählen. Manche Partikel können nach der Phagozytose und Trennung der nicht phagozytierten Partikel noch durch eine chemische Extraktion bestimmt werden.

III) SUBSTANZEN, DIE EINEN EINFLUSS AUF DIE PHAGOZYTOSE HABEN

Zu den Substanzen, die die Phagozytose stimulieren, gehören in erster Linie die Opsonine. Ihre Rolle wurde im vorangehenden Kapitel besprochen.

Eine von der Milz produzierte Substanz (Tuftsin) soll in der Lage sein, die Phagozytose durch einen komplexen Mechanismus zu stimulieren. Jedoch sind die neueren experimentellen Ergebnisse in Bezug auf die Substanz widersprüchlich, so daß ihre wirkliche Bedeutung nicht klar ist.

Ein Enzym, das in den Lysosomen der Granulozyten und der Monozyten enthalten ist (Lysozym) und das man in geringer Menge im Serum findet, wurde isoliert: es scheint in der Lage zu sein, die Phagozytose zu stimulieren (69).

Diese Wirkung ist spezifisch für das menschliche Lysozym: das Lysozym im Hühnereigelb ist wirkungslos. Es handelt sich dabei nicht um ein Opsonin, weil die Wirkung am Granulozyten stattfindet und nicht am zu phagozytierenden Partikel.

Was die anderen Faktoren betrifft, die in der Lage sind, die Phagozytose zu beeinflussen, so weiß man, daß die Anwesenheit von divalenten Kationen die Aufnahme der Partikel steigert. Dieser Effekt ist besonders deutlich in der Abwesenheit von Opsoninen. Bei der Konzentration von 1 mMol wurde die folgende Wirksamkeitsrangfolge gefunden: $Mn^{2+} > Co^{2+} > Mg^{2+} > Ca^{2+}$. Bei Anwesenheit von Opsoninen stimulieren das Magnesium und das Kalzium in schwachen Konzentrationen die Phagozytose und inhibieren sie in hohen Konzentrationen. Der Wirkungsmechanismus der divalenten Kationen scheint komplex zu sein; wahrscheinlich geschieht die Wirkung an einer anderen Struktur als an den Opsoninen. Die monovalenten Kationen spielen für die Phagozytose eine weniger wichtige Rolle (113).

Gegen die Zellmembran der Granulozyten gerichtete Antikörper beeinflussen sicher die Phagozytose. Je nach ihrer Konzentration können sie die Initialgeschwindigkeit der Phagozytose steigern oder verringern. Dieser Effekt variiert je nach der Opsonisation.

Bestimmte Prostaglandine und das Theophyllin sind Inhibitoren der Phagozytose. Diese Substanzen erhöhen den intrazellulären cyclo-AMP-Spiegel (108).

IV) DIE ROLLE DER REZEPTOREN AUF DER ZELLMEMBRAN

Man stellt sich heute die Zellmembran als ein flüssiges Mosaik vor, mit zwei Phospholipidschichten, die sich an ihren hydrophoben Enden begegnen. Die hydrophilen Radikale befinden sich also an den beiden äußeren Seiten der Zellmembran. Cholesterinmoleküle und Proteine sind zwischen die Phospholipide eingeschoben. Die Oberflächenladung der Granulozyten ist negativ. Ursprünglich hatte man angenommen, daß die Oberflächenladung eine wichtige Rolle für die Phagozytose spielen würde. In der Tat haben die jungen Formen (Myeloblasten, Promyelozyten und Myelozyten), die nicht zur Phagozytose befähigt sind, eine sehr stark negative Oberflächenladung. Die reifen Formen sind weniger negativ. Heute jedoch denkt man, daß es sich hier um ein sehr globales Phänomen handelt, das nicht ausreicht, um die Spezifität der Erkennung und der Phagozytose zu erklären.

Heute orientiert man sich mehr auf die Vorstellung von Rezeptoren auf der Zellmembran zu. Per Definition ist ein Rezeptor eine Struktur, die mit einem Effektor in Kontakt tritt, um eine biologische Transformation auszulösen. Im Fall des Phagozyten soll der Effektor ein Opsonin sein. Es scheint, daß die Rezeptoren für Komplement und die Gamma-Globuline verschieden sind (siehe Kapitel über die Opsonisation, Seite 11). Die Untersuchung der Rezeptoren ist schwierig; die Extraktionsversuche zerstören die Zelle und vernichten den biologischen Effekt. Die Trypsinisation zerstört die Rezeptoren für C_3 . Auf den Phagozyten wurden außerdem Rezeptoren für die Phytohämagglutinine aufgefunden. Die Phytohämagglutinine reagieren mit den Glykoproteinen der Membran. Ihre

Rolle für die Phagozytose ist nicht aufgeklärt. Eine andere Hypothese zur Erklärung der Interaktion des Phagozyten mit dem Partikel ist die einer unspezifischen Modifikation der Zellmembran. Das Phänomen der Rosetten dient als Modell für diese Hypothese. Diese "Rosetten" bilden sich unter gewissen experimentellen Bedingungen zwischen roten Blutkörperchen und Lymphozyten oder Makrophagen. Ultrastrukturelle Untersuchungen haben Verzahnungen zwischen den Zellmembranen gezeigt, was das Phänomen der Rosetten zu erklären scheint.

Wird während der Phagozytose die ganze Zellmembran oder nur ein Teil phagozytiert? Diese Frage ist nicht vollkommen geklärt. Karnovsky hat einige Enzymaktivitäten untersucht, die außen auf der Zellmembran lokalisiert sind. Unter den Bedingungen maximaler Phagozytose sanken diese Aktivitäten nur um 15 bis 25% (63).

Souillet schreibt zu diesem Thema (108): "die Bildung der Phagosomen ruft einen Verlust von aufgenommenen Membranbestandteilen hervor, der umso größer ist, wie mehr Bakterien phagozytiert werden. Der Granulozyt wird dadurch kugelförmig, weil anders als der Makrophag ist er unfähig, neue Membranstrukturen zu synthetisieren."

V) DER STOFFWECHSEL DER PHAGOZYTOSE

Mit dem Elektronenmikroskop wurde ein System von Mikrofilamenten und Mikrotubuli im hyalinen Ektoplasma gefunden. Dieses System soll als Motor für die Phagozytose wirken. Histochemische Techniken haben gezeigt, daß die Mikrofilamente tatsächlich aus Aktin bestehen. Dieses Aktin scheint eine besondere Form zu haben, denn sein Polymerisationsgrad soll

von den intrazellulären Bedingungen abhängen. Die Anwesenheit von Myosin in den phagozytären Zellen ist weniger gesichert. Auf jeden Fall ist die Phagozytose ein aktives Phänomen, das Energie verbraucht. Die Energie, die notwendig ist, um ein Latexpartikel einzuverleiben, entspricht der Energie, die in 10^9 ATP-Molekülen enthalten ist (2). Beim Menschen stammt diese Energie im wesentlichen aus der anaeroben Glykolyse, denn die Aktivität des Krebszyklus (Zitronensäurezyklus) ist in den Phagozyten schwach. Die Inhibitoren der anaeroben Glykolyse (z.B. Jodazetat, Natriumfluorid) machen die Phagozytose unmöglich. Auch in der Ruhe wird der wesentliche Betrag der Energie von der Glykolyse geliefert, da die oxydative Phosphorylierung sehr schwach ist (41). Die phagozytären Zellen verwenden exogen zugeführte Glukose und Glykogen. 18% des Trockengewichts der Granulozyten bestehen aus Glykogen, das sich in der Zelle in der Nähe der Mikrofilamente befindet.

Die metabolische Stimulierung setzt sehr früh ein, bereits wenn das Partikel Kontakt mit der Zellmembran hat. Die Degranulation der Phagozyten folgt dann nach. Diese Stimulierung drückt sich in einer Zunahme des Sauerverbrauchs um 500% aus und in anderen Stoffwechselveränderungen, die noch vor den Reaktionen der Bakterizidie einsetzen (siehe Seite 21).

Die ATP-Konzentration in der Zelle bleibt während der Phagozytose unverändert (113).

VI) STÖRUNGEN DER PHAGOZYTÖSE

Die Phagozytose ist eine der grundlegenden Eigenschaften des Granulozyten und ist an dessen Zellmembran gebunden (die Bedeutung der Zellmembran wird durch die Experimente von Keller und Bessis (64) mit Granulozytenfragmenten unterstrichen).

a) Gewisse Medikamente beeinflussen die Phagozytose. Ruutu (99) fand eine Verminderung der Phagozytose mit den Phenothiazinen, dem Indomethazin, dem Hydrocortison, dem Phenylbutazon, dem Paracetamol und bestimmten Antiarrhythmika.

Diese Ergebnisse wurden in vitro mit klassischen Techniken erhalten. Der Aktionsmechanismus der inhibitorischen Medikamente soll eine Stabilisierung der Zellmembran sein.

Die Ergebnisse bezüglich der Wirkung des Colchizins und des Vinblastins sind widersprüchlich.

b) Ein pflanzlicher Stoff, die Aristolochiasäure, soll in der Lage sein, die Phagozytose zu stimulieren (110).

c) Bei bestimmten Krankheiten wurde eine Verminderung der Phagozytose gefunden: chronische myeloische Leukämie, megaloblastärer Anämie (15), Mukoviszidose (9), Grippe (71), palmoplantärer Pustulose (79). Dazu im Gegensatz soll im Verlauf akuter Infektionen die Phagozytose gesteigert sein (101).

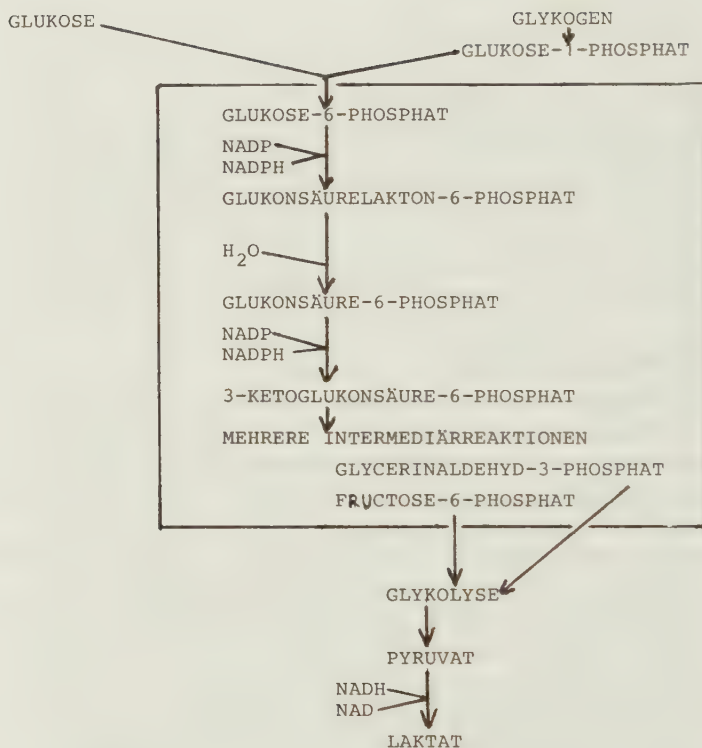
D I E B A K T E R I Z I D I E

Die Bakterizidie ist die irreversible Inaktivierung eines Bakteriums im Innern einer phagozytären Zelle. Es handelt sich dabei um einen sehr wichtigen Vorgang, weil sich anderenfalls die Mikroorganismen in den phagozytären Zellen vermehren könnten und der Organismus gegen die Bakterien unterliegen würde.

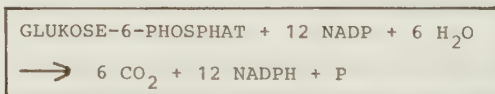
I) METABOLISCHE ASPEKTE

Die Phagozytose löst, wie dies im vorherigen Kapitel besprochen wurde, eine wahrhafte metabolische Lawine aus, die sich in einem vermehrten Sauerstoffverbrauch manifestiert, sowie in einer Steigerung der Glukoseverwertung und des Lipid- und RNA-umsatzes. Im Gegensatz zur Phagozytose verbraucht die normale Bakterizidie viel Sauerstoff (67). Der Zuwachs des Sauerstoffverbrauchs ist größtenteils zur Bildung von Wasserstoffperoxyd bestimmt, was mit einem reduzierten Koenzym, vermutlich dem NADPH als Elektronendonator geschieht. Das NADPH stammt aus dem Pentosephosphatweg, der sich um 10 bis 20 mal während der Phagozytose ausweitet. Dieser Stoffwechselweg (Warburgzyklus oder Hexosenmonophosphat-Shunt) kann direkt das Glukose-6-phosphat oxidieren und tritt dadurch an die Stelle der klassischen anaeroben Glykolyse (Embden-Meyerhofweg).

Um das Verständnis der bakteriziden Mechanismen zu erleichtern, wird nachstehend ein Schema des Pentosephosphatwegs gegeben (20):



ENERGIEBILANZ DER VOLLSTÄNDIGEN OXYDATION EINES MOLEKÜLS
GLUKOSE-6-PHOSPHAT:



Die wesentliche Bedeutung des Pentosephosphatzyklus besteht in der Lieferung von Reduktionsäquivalenten (NADPH). Die Anwesenheit von NADP stimuliert den Pentosephosphatweg; dagegen wird er in Gegenwart von NADPH verlangsamt. Somit kann NADP als Regulationsfaktor dieses Stoffwechselwegs aufgefaßt werden.

Welches ist das Enzym, das am Anfang der Stimulierung dieser Stoffwechselwege (die außerdem Wasserstoffperoxyd und Sauerstoffsuperoxyd liefern) steht?

Die Mehrzahl der heutigen Untersuchungen geht daraufhin aus, daß es sich um eine NADPH-oxydase handelt (33), die die folgende Reaktion katalysiert:



Dieses Enzym hat ein pH-Optimum von 5,5. Es soll unempfindlich gegenüber Zyanid sein oder sogar auf nicht enzymatische Weise von Zyanid stimuliert werden (33). Bei Ultrazentrifugation scheint es in der granulären Fraktion der Granulozyten lokalisiert zu sein. Die enzymatische Aktivität der NADPH-oxydase nimmt in Gegenwart des Mangan-Ions und des Sauerstoff-Superoxyds zu (75).

Neben diesem Enzym wurden noch andere Aktivierungsarten des Stoffwechsels der Granulozyten vorgeschlagen:

-eine NADH-oxydase, die die folgende Reaktion katalysiert:



das gewonnene NAD könnte durch eine Transhydrogenase, durch Laktatdehydrogenase oder durch das Glutathion-system wieder NADP liefern.

-eine NAD-kinase, - eine Aminosäure-oxydase, die bakterielle Aminosäuren verwendet (29).

Das endgültige Ziel des Sauerstoffverbrauchs und der Produktion des Wasserstoffperoxyds ist es, die Inaktivierung der Bakterien durchzuführen (siehe Seite 25, Mechanismen der Bakterizidie).

II) DIE DEGRANULIERUNG

Vor der Besprechung der Funktion der Granulationen sind einige Bemerkungen über die Ultrastruktur der Granulozyten interessant (74). Die Mitochondrien sind klein und spärlich; der Golgiapparat ist in seiner Größe sehr reduziert; das glatte endoplasmatische Retikulum ist ziemlich reichlich vorhanden. Man unterscheidet 2 Arten Granulationen: die azurophilen oder primären Granulationen, die im Stadium des Promyelozyten auftreten und die spezifischen oder sekundären Granulationen, die im Stadium des Myelozyten auftreten. Diese Granulationen sind Lysosomen, die eine Vielzahl von hydrolytischen und proteolytischen Enzymen enthalten. Die primären Granulationen enthalten saure Phosphatasen, saure Hydrolasen, Myeloperoxydase, Lysozym, kationische Proteine und neutrale Proteasen. Die sekundären Granulationen enthalten Laktoferrin, Lysozym und möglicherweise alkalische Phosphatase (16).

Bei der Degranulierung fusionieren die Granulationen mit dem Phagosom, das das aufgenommene Partikel enthält und schütten dabei ihre Enzyme aus. Offenbar sind es zuerst die spezifischen Granulationen und dann die azurophilen Granulationen, die ihre Membran mit dem Phagosom verschmelzen (5). Die Degranulierung läuft in weniger als einer Minute bei 37°C ab. Wenn das Partikel noch nicht völlig im Innern der phagozytären Zelle ist, kann es vorkommen, daß bakterizide Substanzen in den extrazellulären Raum austreten, um dort Entzündungsreaktionen auszulösen. Die "ineffektive Phagozytose", das heißt die Ausschüttung bakterizider Substanzen außerhalb der Zelle, findet besonders dann statt, wenn die Zelle in Kontakt tritt mit

Immunkomplexen oder antineutrophilen Antikörpern (17, 53). Die ineffektive Phagozytose spielt eine wichtige Rolle bei den autoimmunen Krankheiten.

Die Degranulierung wird durch die Senkung des intravakuolären pH s, durch die Erhöhung des intrazellulären cyclo-GMP-Spiegels und durch Zytochalasin B erleichtert. Man nimmt an, daß die Degranulierung unter der Kontrolle der Mikrofilamente steht, denn Zytochalasin B läßt die Mikrofilamente im ultrastrukturellen Bild verschwinden

III) DIE MECHANISMEN DER BAKTERIZIDIE

Nachdem wir die metabolischen Aspekte und die Degranulierung besprochen haben, kommen wir hier zu einer wichtigen Frage: welches ist die Substanz, die die Bakterien tötet? Bevor man darauf antwortet, muß bemerkt werden, daß man mehreren Arten phagozytärer Zellen und einer Vielfalt von Bakterien, mit oft sehr unterschiedlichen Stoffwechsel gegenübersteht. Manche Bakterien werden durch die Wirkung der Opsonine alleine abgetötet, andere Bakterien sterben rasch in den phagozytären Zellen, andere nur langsam. Außerdem gibt es Bakterien, die in der Lage sind, in den phagozytären Zellen zu überleben (Mycobakterium tuberculosis, Brucella).

Es ist folglich nicht überraschend, daß es mehrere bakterizide Systeme gibt, die möglicherweise unabhängig oder in Zusammenarbeit funktionieren. Die verschiedenen Autoren stimmen nicht völlig über die relative Bedeutung dieser Systeme überein.

A) Das Myeloperoxydase-Wasserstoffperoxyd-Halogen-System

Dieses System wurde von Klebanoff beschrieben und erhebliche Anstrengungen wurden gemacht, um seine Rolle in der Bakterizidie zu beweisen.

Das MPO-H₂O₂-Halogen-System braucht Sauerstoff um zu funktionieren und es ist in vitro gegen Bakterien, Pilze, Viren und Mykoplasmen (67) wirksam.

-Die Myeloperoxydase ist eine für die neutrophilen Granulozyten und die Monozyten spezifische Peroxydase. Eine Peroxydase katalysiert die folgende Reaktion:



-Das Wasserstoffperoxyd (H₂O₂) wird aus dem Stoffwechsel des Granulozyten, wahrscheinlich durch eine NADPH-oxydase bereitgestellt. (Diese NADPH-Oxydase soll auch in der Lage sein, das Wasserstoffperoxyd zu liefern und den NBT-Farbstoff zu reduzieren). Falls der Stoffwechsel des Leukozyten kein H₂O₂ liefert, sollen auch bestimmte Bakterien in der Lage sein, das H₂O₂ bereitzustellen. In letzter Zeit wird auch viel über die Rolle des Sauerstoff-superoxyds (O₂⁻) in der Bakterizidie diskutiert. Dieses O₂⁻ wird durch die univalente Reduktion von O₂ gebildet. O₂⁻ kann sowohl als Reduktionsmittel wie auch als Oxydationsmittel wirken. Durch die Reaktion



kann die Zelle auch das Wasserstoffperoxyd bekommen. Diese Reaktion läuft spontan ab oder wird von der Superoxyd-Dismutase katalysiert.

-Schließlich braucht das von Klebanoff beschriebene bakterizide System noch ein Halogen als Kofaktor: es kann sich um Chlorid- oder Jodid-Ionen handeln. Die Wirkung dieses Systems auf die Bakterien geschieht auf verschiedene Arten: Iodination, Oxydierung von Sulfhydryl-Gruppen, Bildung von Chloraminen oder durch einzelne Sauerstoffatome.

Das Myeloperoxydase-System scheint bei der Bakterizidie der phagozytären Zellen des Menschen einen wichtigen Platz einzunehmen (67). Trotzdem weiß man, daß zum Beispiel die Hühnergranulozyten normal funktionieren, obwohl sie keine Myeloperoxydase enthalten (19). Beim Menschen enthalten die Granulozyten mancher Personen ebenfalls keine Myeloperoxydase. Die meisten dieser Personen leiden nicht an gehäuften Infektionen. Deshalb muß man sich die Frage stellen, ob nicht andere Mechanismen ohne Mitwirkung der Myeloperoxydase nicht auch Bakterien töten können.

B) Alternative bakterizide Mechanismen (unter Sauerstoffmitwirkung)

In Abwesenheit der Myeloperoxydase, aber unter Mitwirkung des Sauerstoffs gibt es 4 bakterizide Substanzen. Es sind dies: H_2O_2 , O_2^- , Hydroxyl-Radikale, und einzelatomarer Sauerstoff (67).

Für H_2O_2 alleine braucht man relativ hohe Konzentrationen, um eine bakterizide Wirkung zu erreichen. Diese Wirkung wird durch Iodid und Ascorbinsäure begünstigt und durch die Katalase inhibiert.

Das O_2^- ist besonders toxisch für die anaeroben Bakterien, die keine Superoxyd-Dismutase enthalten. Die neueren Untersuchungen von Tsan und Mitarbeitern (117) weisen besonders auf die Rolle von O_2^- in der Bakterizidie hin.

Die Hydroxyl-Radikale (OH.) werden durch folgende Reaktionen gebildet:



Das Einzelatom Sauerstoff kann aus der spontanen Dismutation von O_2^- entstehen.

C) Bakterizide Mechanismen ohne die Mitwirkung von Sauerstoff

In einer Stickstoffatmosphäre ist die Bakterizidie verringert, aber nicht völlig aufgehoben. Es gibt also Mechanismen, die fähig sind, die Bakterien zu töten, auch wenn kein Sauerstoff zur Verfügung steht (67); es sind dies ein saures Milieu, das Lysozym, das Laktoferrin und die granulären kationischen Proteine.

Das saure Milieu entsteht im Phagosom nach der Aufnahme der Partikel. Das intravaskuläre pH liegt nach Schätzungen ungefähr bei 3 bis 6,5. Besonders das Laktat soll für das saure Milieu verantwortlich sein. Bestimmte Mikroorganismen, wie die Pneumokokken sind sehr empfindlich für eine pH-Senkung. Andererseits begünstigt das saure Milieu die Wirkung der verschiedenen bakteriziden Systeme.

- Das Lysozym wirkt bakterizid, weil es die Zellwände bestimmter gram-positiver Bakterien hydrolysieren kann. Genauer gesagt unterbricht es die glykosidische Bindung zwischen der Azetylmuraminsäure und dem Azetylglukosamin. Die gram-negativen Bakterien sind unempfindlich für die Lysozymwirkung, weil sie alle mit einer Lipoproteinschicht bedeckt sind. Das Lysozym spielt unter Umständen eine Rolle

in der Bakterizidie; trotzdem liegt seine Hauptbedeutung in der Verdauung des Bakteriums.

- Das Laktoferrin ist ein Protein, das Komplexe mit Eisen bildet. Wenn es nicht völlig gesättigt ist, kann es das Eisen den Bakterien entziehen, die es als Wachstumsfaktor brauchen.

-Die granulären kationischen Proteine wurden aus den Granulationen der polymorphkernigen Leukozyten extrahiert. Einige dieser Proteine sollen auch eine antitumorale Wirkung haben (26). Die Vielzahl der bakteriziden Mechanismen ist in ihrer Bedeutung schwer zu verstehen. Wenn ein System fehlt, kann es ein anderes System wahrscheinlich ersetzen. So verfügen die phagozytären Zellen über einen Sicherheitsspielraum in der antibakteriellen Abwehr.

IV) VERDAUUNG

Mit der Vollendung der Bakterizidie ist die wesentliche Arbeit der phagozytären Zellen geleistet. Aber die Wirkung der Enzyme im Phagosom hört noch nicht auf. Sie beginnen die Bakterien zu zerstören und abzubauen (17). Die Hydrolasen, sowie die anderen Enzyme der Granulationen bauen die bakteriellen Makromoleküle und die Aminosäuren ab. Die unverdauten Bruchstücke werden aus der Zelle ausgestoßen (Exozytose). Häufig stirbt die phagozytäre Zelle ebenfalls ab (Eiterbildung).

V) UNTERSUCHUNGSMETHODEN DER BAKTERIZIDIE

Das Prinzip der klassischen Bakterizidietestung ist einfach: man bringt eine gewisse Anzahl phagozytäre Zellen mit einer gewissen Anzahl Bakterien in Reaktion. Nach einer festgesetzten Zeit bestimmt man, wieviele Bakterien im Innern der phagozytären Zellen überleben. Das Verhältnis zwischen den phagozytären Zellen und den Bakterien ist äußerst variabel (28 000 : 1 bis 1 : 100/ 27,35). Allerdings empfiehlt die Mehrzahl der Autoren ein Verhältnis von 1 : 1 (27). Die am meisten verwendeten Bakterien sind *Staphylokokkus aureus*, *Serratia marcescens*, *Streptokokkus*, *E. Coli* (107), *Staphylokokkus epidermidis* und Hefen wie *Candida albicans*. Es ist manchmal interessant, mehrere Bakterien zu testen, weil die Störungen der Bakterizidie selektiv für ein Bakterium sein können.

Die Untersuchung der Bakterizidie kann mit Vollblut durchgeführt werden (22). Jedoch bevorzugen die meisten Autoren, mit einer Leukozytensuspension zu arbeiten (siehe die Beschreibung unserer Methode auf Seite 36). Seit einiger Zeit werden isotopische Methoden vorgeschlagen. Sie beruhen auf folgendem Prinzip: die im Innern einer phagozytären Zelle abgetöteten Bakterien inkorporieren nicht mehr das mit Tritium markierte Thymidin (76). Grange und Mitarbeiter führten eine Doppelmarkierung durch, um gleichzeitig die Bakterizidie und die Phagozytose zu messen (47).

Der NBT-Test (Nitroblue of tetrazolium) untersucht die Oxydoreduktions-Kapazität der phagozytären Zellen. Dieser Test ist einfach durchzuführen und ermöglicht es erhebliche metabolische Störungen zu erkennen. Die NBT-Reduktion steht in einem direkten Verhältnis zur O_2^- -Produktion. Der NBT-Test wird auf verschiedene Arten durchgeführt (102): der spontane, nicht stimulierte NBT-Test mißt eine Ruheaktivität. Am häufigsten erfolgt der NBT-Test nach Stimulation der Granulozyten, sei es durch lebende oder unbelebte Partikel oder durch Endotoxine.

VI) STÖRUNGEN DER BAKTERIZIDIE

A) Konstitutionelle Anomalien

-die septische infantile Granulomatose. Diese Erkrankung vereint ein Defizit der intrazellulären Bakterienabtötung und schwere und disseminierte Infektionen. 1971 waren ungefähr 100 Fälle beschrieben worden (59). Truckenbrodt und Schwenk haben 3 Fälle beobachtet (116), Rister und Mitarbeiter (96) berichten über 2 Fälle. Das klinische Bild dieser Krankheit, die früh beim Kind beginnt, zeigt eitrige Lymphknoten, eine Hepato- und eine Splenomegalie (91). Pulmonale Infektionen verlaufen durchwegs schwer. Häufig entwickeln sich Leberabszesse. Die histologische Untersuchung zeigt in den befallenen Organen disseminierte Granulome. Die vorgefundenen Bakterien sind sehr variabel, wobei aber alle Katalase - positiv sind. Die Zahl der Leukozyten ist bei dieser Krankheit im peripheren Blutbild konstant vermehrt. Die erkrankten Kinder sterben häufig an einer Pneumonie oder an einer Septikämie. Die Krankheit betrifft vor allem Jungen, außerdem scheint sie erblich zu sein. Wahrscheinlich ist die Ursache der fehlenden Bakterizidie bei dieser Krankheit ein Mangel an H_2O_2 oder an O_2^- .

- zwei Syndrome sind nahe verwandt mit der septischen infantilen Granulomatose: das Job-Syndrom und die lipochrome Histiozytose (30).

-die Chediak-Steinbrink-Higashi-Krankheit. Bei dieser erblichen Krankheit enthalten die Granulozyten Riesenlysosomen und sind dadurch zur Degranulierung unfähig. Für Staphylokokken und Pneumokokken wurde bei dieser Krankheit eine Störung von Chemotaxis und Phagozytose nachgewiesen (32, 91). Häufig sind infektiöse Episoden, es besteht außerdem eine Leukopenie.

- unabhängig von den beschriebenen Krankheitsbildern wurden verschiedene Störungen der Bakterizidie beschrieben (21, 24, 83).

-bei einigen Kranken ist ein enzymatisches Defizit die Ursache der Störung der Granulozyten (Myeloperoxydase, Glukose-6-phosphat-dehydrogenase, Pyruvat-kinase).

-Auch bei der Trisomie 21 wurde eine Störung der Bakterizidie nachgewiesen. Dies könnte teilweise die erhöhte Infektionsanfälligkeit dieser Kinder erklären (40, 84).

B) Erworbene Störungen

Störungen der Bakterizidie wurden im Verlauf verschiedener chronischer myeloischer Blutkrankheiten beobachtet, bei akuten Leukämien (91), bei refraktären Anämien oder bei präleukämischen Zuständen (18, 52, 98). Bei der chronischen myeloischen Leukämie fanden einige Autoren eine Verringerung der Bakterizidie, die im Zusammenhang mit dem Grad der Hyperleukozytose stehen soll (86, 90).

Im Verlauf schwerer bakterieller Infektionen ist die Bakterizidie verringert (106): Infektionen im Fall erheblicher Verbrennungen (48), bakterielle Endokarditis (95), Pseudomonas-Meningitis (114).

Eine Verminderung der Bakterizidie wurde auch bei Unterernährungszuständen nachgewiesen: experimentelles Fasten (87), Anorexia nervosa (45), und bei einem Fall von Hypophosphatämie infolge intravenöser Hyperalimentation mit Glukose und Aminosäuren (31).

In Bezug auf die Wirkung der Corticoide sind die Ergebnisse nicht eindeutig: teils wurde eine normale Bakterizidie beschrieben (66a), teils wurde für mehrere Präparate eine Verringerung beschrieben (42a).

Neugeborene sollen eine Störung der Bakterizidie in den ersten Lebensstunden haben (91).

K A P I T E L I I

U N T E R S U C H T E P A T I E N T E N
U N D V E R W E N D E T E M E T H O D E N

I) UNTERSUCHTE PATIENTEN

Die funktionelle Untersuchung der Phagozyten wurde bei 58 Patienten, bei 71 Kontrollpersonen, sowie bei 14 Leukozytenkonzentraten durchgeführt.

Die Patienten verteilen sich wie folgt:

Interne Kinderklinik (Prof. Y. Coutel (verstorben), Prof.Ch.Jézéquel, Dr.med.E.Le Gall)	: 21 Patienten
Medizinische Klinik A (Prof.M.Bourel)	: 9 Patienten
Medizinische Klinik D (Prof.J.-L.Richier, Prof.Agr.R.Leblay, Prof.A. gr.P.Y.Le Prisé)	: 11 Patienten
Dermatologische Abteilung (Prof.A.Huguenin, Dr.med.J.Daniel- Chevrant-Beton)	: 10 Patienten
Klinik für Infektionserkrankungen (Prof.F.Cartier)	: 2 Patienten
Kinderklinik B (Prof.J.Sénécal)	: 1 Patient
Bluttransfusionszentrum (Dr.med.B.Genetet)	: 1 Patient
Medizinisches Zentrum Rey-Leroux F-35 340 Liffre	: 2 Patienten

Die Kontrollpersonen sind Blutspender in gutem Allgemeinzustand. Die Blutentnahme findet am Bluttransfusionszentrum gegen 9 Uhr morgens statt.

Die Leukozytenkonzentrate stammen ebenfalls von Blutspendern in gutem Allgemeinzustand (Alter zwischen 18 und 45 Jahren). 13 Konzentrate wurden durch Zentrifugierung zubereitet (Apparat Haemonetics 30 mit 500 -600ml Plasmagel^R, 10000 I.E. Heparin pro Leukopherese, 4800 Umdrehungen/Min.). 1 Konzentrat wurde durch Filtration zubereitet (Apparat Fenwal, 15000 IE Heparin, Plasma und ACD als Elutionsmilieu).

II BESCHREIBUNG DER TECHNIK FÜR DIE PHAGOZYZTOSE UND DIE BAKTERIZIDIE

A) Material und Zubereitung der Bakterien und der Leukozyten

- 1 Arbeitsplatz mit Bunsenbrenner
- 1 Behälter mit Chlorkaliflüssigkeit zur Desinfektion des Materials nach Gebrauch
- 1 Wasserbad Thermomix Modell 1420 (mit Umrührer)
Lieferant B.Braun Melsungen B.R.D.
- 1 Zyklomixer Lieferant Clay Adams Parsippany N.J.
07054 USA
- 1 Wärmeschrank Modell Jouan
- ungefähr 90 sterile Reagenzgläser, die mit gekämmter Baumwolle verschlossen sind (Abmessungen Länge 13 cm Durchmesser 1,5cm)
- ungefähr 20 sterile Hämolyseröhrchen, mit Stöpsel, (Einweggeräte, Modell Falcon) Länge 7 cm, Durchmesser 1 cm, Becton Dickinson Co, Oxnard CA 93030 U.S.A.
- sterile mit Baumwolle verschlossene Pipetten (1ml und 10 ml, sowie sog. Pasteur Pipetten)
- 1 Mestrezat Skala (Lieferant: Biolyon 6, rue de la Barre, 69 Lyon, Frankreich)
- 42 Petri Schalen, Durchmesser 9 cm, steril und zum Einmalgebrauch
- 1 Unopette^R (Becton Dickinson) (Verdünnung 1/100)
- 1 Malassez-Zählkammer
- 1 optisches Mikroskop (Leitz 599640)
- 1 Zentrifuge

Reagentien:

- destilliertes Wasser, 0,1 N Glukoselösung, Phosphatpuffer (pH 7,2)
- physiologische Kochsalzlösung
- gefrorenes Poolserum der Gruppe AB
- Agar-Agar-Nährboden (Institut Pasteur Production)
- Plasmagel^R: Roger Bellon 92201 Neuilly-Frankreich
(flüssige Gelantine 3g, NaCl 0,7 g, CaCl₂ 0,2g/100ml)

- Hankssche Lösung (Ref.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1949/71, 196) (Institut Pasteur Produktion)
- Nährbouillon (Institut Pasteur Production)

Anmerkung:

Alle Techniken werden steril durchgeführt, das heißt, alle Gefäße werden nur an der Flamme des Bunsenbrenners geöffnet und geschlossen.

Zubereitung der Petrischalen:

Man erhitzt den Agar-Agar-Nährboden in einem kochenden Wasserbad, bis er flüssig wird und gießt 20 - 30 ml in jede Schale. Man läßt die Schalen festwerden und stellt sie dann zum Trocknen 2 Stunden in den 37° warmen Wärmeschrank. Diese Schalen können dann im Kühlschrank mit + 4°C mehrere Tage lang aufbewahrt werden.

Zubereitung der Keimsuspension:

Es handelt sich um den Staphylokokkus aureus, Stamm 209 P. Diese Bakterien werden vom Labor für Medizinische Mikrobiologie der Universitätsklinik Rennes geliefert (Leitung: Prof. Dr. med. Fabiani und Prof. Dr. med. Fauconnier, Dr. med. Cormier). Ausgehend von einer Kultur auf Agar-Agar, sät man die Bakterien in eine Tryptikase-Soja-Nährlösung ein und bewahrt sie 18 - 24 Stunden im Wärmeschrank auf. Somit befinden sie sich in der stationären Phase. Man zentrifugiert die Nährlösungen (10 Min. bei 5000 Umdrehungen) und wäscht das so erhaltene Bakterienkonzentrat 2 mal in Hanksscher Lösung. Anschließend suspendiert man die Bakterien in physiologischer Kochsalzlösung. Man vergleicht die optische Dichte mit der Mestrezatskala und stellt sie durch Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung auf den Wert 0,3 ein. Unter idealen Bedingungen erhält man somit 0,5 bis $1,0 \cdot 10^7$ Bakterien/ml, was in der Reaktion einem Verhältnis von 1 - 2 Bakterien pro phagozytäre Zelle entspricht. Dieser Vergleich der optischen Dichte erfordert eine gewisse Erfahrung, jedoch lag in 3/4 unserer Tests die Zahl der

Bakterien pro ml (im Bakterienansatz) zwischen 1 und 2mal 10^7 .

Zubereitung der Leukozytensuspension:

Mit einer Venenpunktion werden 30 ml Blut auf 0,3 ml Heparin (= 1 500 IE) abgenommen (steriles Vakuumgefäß). Wenn die Zahl der Leukozyten unter 2000 pro mm^3 liegt, werden 50 ml Blut auf 0,5 ml Heparin (= 2 500 IE) abgenommen.

Das Blut des Patienten und der Kontrollperson kommen im allgemeinen gegen 11 - 12 Uhr im Labor an. Dort füllt man das Blut in ein Plastikröhrchen um und fügt 1 ml Palsmagel^R pro 10 ml Blut hinzu. Dann läßt man 30 Minuten sedimentieren. Man nimmt den Überstand mit einer Pasteurpipette weg und gießt ihn in ein Hämolyseröhrchen, das dann 10 Minuten bei 1500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert wird.

Anschließend verwirft man den Überstand und wäscht die Leukozyten 2 mal mit Hanksscher Lösung. Nach dem Waschen zentrifugiert man 10 Minuten lang mit 1500 Umdrehungen/Min. Die Leukozyten werden (getrennt für Patienten und Kontrollpersonen) in 1 ml Hanksscher Lösung in Suspension gebracht und mit Hilfe einer Unopette sowie einer Malassez'schen Zählkammer gezählt. Für die stationär behandelten Patienten verfügt man im allgemeinen über das Differentialblutbild vom Vortag. Für die Kontrollpersonen und wenn Patientenblut ohne Differentialblutbild gebracht wird, wird dieses mit Hilfe einer May-Grünwald-Giemsaschen Färbung ermittelt. Dann erfolgt die nachstehende Berechnung:

a: Zahl der phagozytären Zellen, die in einem ml enthalten sind

b: Menge in ml, die man aus dem Röhrchen a nehmen muß, um $1 \cdot 10^7$ zu erhalten
$$b = \frac{1 \cdot 10^7}{a}$$

c: Menge an Hanksscher Lösung, die man in das Röhrchen b geben muß, um $1 \cdot 10^7$ phagozytäre Zellen in 1 ml zu erhalten
$$c = 1 \text{ ml} - b$$

B) Reaktion der Phagozytose

Man bringt in ein Hämolyseröhrchen

5 x 10⁶ phagozytäre Zellen

0,2 ml ABStandardserum oder Patientenserum

0,2 ml Phosphatpuffer

0,1 ml Glukoselösung

0,5 ml Bakteriensuspension

und läßt 20 Minuten bei 37°C inkubieren, dann schüttelt man kräftig und zentrifugiert bei 1000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten lang. Man streicht den Bodensatz auf einem Objektträger aus und färbt nach May-Grünwald-Giemsa.

Für das Ergebnis zählt man mit dem optischen Mikroskop, wieviele phagozytäre Zellen eine oder mehrere Bakterien gefressen haben und bringt sie in ein Verhältnis zur Gesamtzahl der beobachteten phagozytären Zellen = Prozentsatz der Phagozytose. Außerdem sucht man nach extrazellulären Bakterien, denn in einigen Fällen bleiben Bakterien extrazellulär, obwohl alle Phagozyten Bakterien aufgenommen haben (= unvollständige Phagozytose).

C) Untersuchung der NBT-Reduktion (Nitroblue of Tetrazolium)

Dieser Test wurde nach der von Windhorst und Mitarbeitern (122a) beschriebenen Methode durchgeführt.

1) Prinzip des Tests

Der durch die Phagozytose aktivierte Stoffwechsel der Granulozyten setzt Wasserstoff frei, der den NBT-Farbstoff reduzieren kann. Das oxydierte NBT ist farblos, reduziert jedoch präzipitiert es in tiefblauen Kristallen.

2) Die Reagentien

- NADPH (Boehringer Mannheim)
- Nitroblue of Tetrazolium (Merck)
- Methylgrün (Merck)
- Latexpartikel (Difco)

- 3) Zubereitung von $5 \cdot 10^6$ Granulozyten nach Auflösung der roten Blutkörperchen durch hypotonischen Schock. Zu dieser Granulozytensuspension fügt man hinzu:
- 0,35 ml nicht dekomplementiertes Serum
 - 3 mg NADPH
 - 0,13 mg NBT
- Nach 2 Minuten zu dieser Mischung 0,01 ml Latexpartikel hinzu und läßt das Ganze 15 Minuten bei 37°C inkubieren; man zentrifugiert und färbt mit Methylgrün. Dieser Test erfolgt mit autologen und Kontrollserum
- 4) Ergebnisse
- Zählung mit dem optischen Mikroskop:
- Prozentsatz der Granulozyten, die mindestens 10 Latexpartikel phagozytiert haben
 - Prozentsatz der Granulozyten, die nach Latexpagozytose den NBT-Farbstoff reduzieren
- Normalwert : mehr als 70%.

D) Reaktion der Bakterizidie

Man kennzeichnet 6 Hämolyseröhrchen A bis F, die man folgendermaßen füllt:

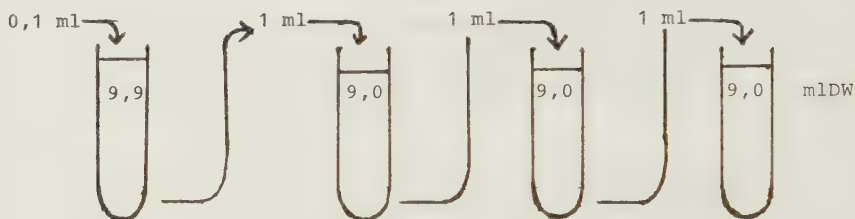
A Bakterien am Anfang	B Bakterien in Wachstum	C Kontrolle PN SAB	D Kontrolle PN Pat.-Ser	E Patient PN SAB	F Patient PN Pat-Ser.
0,1 ml B	0,1 ml B	0,1 ml B	0,1 ml B	0,1 ml B	0,1 ml B
0,9 mlNB	0,9 mlNB	0,4 mlSAB	0,4 mlP-S.	0,4 mlSAB	0,4 mlP-S.
		0,5 mlPN	0,5 mlPN	0,5 mlPN	0,5 mlPN

Der Start der Reaktion wird im allgemeinen gegen 14 Uhr gegeben. Das Röhrchen A kommt in den Kühlschrank ($+4^\circ\text{C}$); die Röhrchen A bis F kommen in das Wasserbad bei $+37^\circ\text{C}$. Zu den verschiedenen Zeitpunkten nimmt man 0,1 ml aus den Röhrchen

A bis F und macht serienmäßig Verdünnungen in den Reagenzgläsern nach folgendem Schema (kräftig schütteln vor jedem Pipettieren):

	A	B	C	D	E	F
Zeit		0,9ml DW				
15 Min.		9,0ml DW				
		9,0ml DW				
		9,0ml DW				
30 Min.	9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW
	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
60 Min.		9,0ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW
		9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
		9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
		9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
90 Min.		9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW
		9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
		9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
		9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
120 Min.		9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW	9,9ml DW
		9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
		9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW
		9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW	9,0ml DW

B = Bakteriensuspension, NB = Nährbouillon, PN = Granulozyten,
 SAB = gepooltes Standardserum der Gruppe AB, DW = destilliertes
 Wasser, P-S. = Patientenserum



Somit erhält man die Verdünnungen 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , und 10^{-5} für jeden Zeitpunkt. Das destillierte Wasser löst die Leukozyten auf und setzt dadurch eventuelle intrazelluläre lebende Bakterien frei. Die Reaktion wird blockiert, indem man die Reagenzgläser mindestens 10 Min. bei $+4^{\circ}\text{C}$ in den Kühlschrank stellt.

Anschließend nimmt man 0,1 ml der Verdünnungen 10^{-4} und 10^{-5} und legt eine Kultur auf vorbereiteten Petrischalen an. Man verteilt die Bakterien mit einer über der Flamme gebogenen Glaspipette und stellt diese Schalen umgekehrt in den Wärmeschrank bei $+37^{\circ}\text{C}$ bis zum nächsten Morgen, somit 15 bis 20 Stunden lang. Man zählt die Kolonien mit einem Filzstift und berechnet den Mittelwert, ausgedrückt in Kolonien pro 10^{-5}ml . Falls eine Schale verunreinigt erscheint oder das Wachstum der Bakterien sehr unregelmäßig ist, wird dieses Ergebnis nicht mit verwendet. Anschließend berechnet man den Prozentsatz der Bakterizidie für jeden Zeitpunkt nach der Formel:

$$B = \frac{\text{Zahl der Bakterien zu Beginn} - \text{Zahl im Zeitpunkt } x}{\text{Zahl der Bakterien zu Beginn}} \text{ mal } 100$$

Zur besseren Darstellung wird auf halblogarithmischem Papier eine Bakterizidiekurve für jedes Ergebnis gezeichnet (nicht wiedergegeben).

Statistische Berechnungen

Um die Bakterizidie des Patienten mit der Kontrollperson zu vergleichen, wird für die zeitliche Abnahme der Bakterienzahlen jeder Person eine Regressionskurve der Form $y = e^{-kt}$ berechnet (t in Minuten) und damit der gesamte Verlauf pro Person durch einen einzigen Wert k charakterisiert.

(Für diese Kurve finden nur die Ergebnisse der Verdünnung 10^{-4} Berücksichtigung). Der Wert k wird durch zufällige Fehler bei den Einzelmessungen nur relativ wenig beeinflusst. Die Form der Regressionskurve wurde entsprechend den Ergebnissen einer Arbeit von Hoffmann und Bullock (56) gewählt, die ebenfalls eine in etwa exponentielle Abnahme der Bakterienzahlen beobachteten. Von denjenigen Kontrollpersonen in AB-Serum bei denen das Verhältnis Bakterien/phagozytäre Zellen zwischen 1 : 1 und 3 : 1 liegt (entsprechend den Forderungen zur Untersuchung der Bakterizidie) wird der Mittelwert $\bar{x} = 0,0144$ und die Standardabweichung $s = 0,0039$ der k -Werte berechnet. Pro Test werden nach dem Untersuchungsplan 4 k -Werte berechnet (k_1 : Leukozyten der Kontrollperson + AB-Serum, k_2 : Leukozyten der Kontrollperson + Patientenserum, k_3 : Leukozyten des Patienten + AB-Serum, k_4 : Leukozyten des Patienten + Patientenserum).

Lag bei einem Patienten wenigstens einer dieser k -Werte unterhalb von $k_1 - 2s$, so sprechen wir im folgenden von verminderter Bakterizidie. Wenn nur k_3 und k_4 unter $k_1 - 2s$ lagen, so sprechen wir von serumunabhängiger Verminderung der Bakterizidie.

K A P I T E L I I I
E R G E B N I S S E

Mit den folgenden Tabellen (Nr. 1 - 14),
(Seite Nr. **46** bis **59**) werden die Einzeler-
gebnisse versehen mit klinischen und para-
klinischen Anmerkungen dargestellt.

Tabelle 15 gibt die Mittelwerte und Standard-
abweichungen der 6 untersuchten Gruppen wieder.

In den Tabellen 16 - 21 werden die Ergebnisse
bei den einzelnen Tests kurz wiederholt.

Abkürzungen:

NBT-Test A:	Prozentsatz der Granulozyten, die 10 Latexpartikel phagozytiert haben.
NBT-Test B:	Prozentsatz der Granulozyten, die 10 Latexpartikel phagozytiert haben und gleichzeitig den NBT-Farbstoff reduzieren.
Verh.B:ph.Z.:	Verhältnis Bakterien zu phagozytären Zellen
K.S.:	Kontrollserum
P.S.:	Patientenserum
m/w:	männlich/weiblich
SAB:	gepooltes Kontrollserum der Gruppe AB
LK:	Leukozytenkonzentrat

Nº Name m/w Alter
Datum
Zahl der Leukozyten $\times$
und phagoz. Zellen/mm³
Diagnose

Test

PHAGO-ZYTOSE
TAKTILIZITÄT

Verh.

ph.

() (-)

Nº6 R.Jo. m 14 Jahre 9/11/76
(Bruder von R.J.L.)
4100 / 1100
familiäre Erythropoiesestörung,
Immundefizit
(Hypogammaglobulinämie IgA 0,2
IgG 2,7, IgM 1,2g/l)

K-S.	90	90	Contr. - SAB		0.0174
			Person F.S.		-----
P-S.	90	81			
			Patient SAB		0.0329
P-S.	90	76	Patient F.S.		0.0990

1,8:

Nº16 C.P. w 14 Jahre 20/1/77
4200 / 3100
May-Hegglin'sche Erkrankung
(Medikamente : TAO 6 Tbl.)

			Contr. - SAB	100	0.01351
			Person F.S.	100	-----
			Patient SAB	100	0.01329
			Patient F.S.	100	0.00990

2,6:

Nº21 P.D. m 5 Jahre 6 Mon. 17/3/77
14900/12100
Burkittähnliches Lymphoblastosarkom
(Antikörper gegen das Epstein-Barr-
Virus 3-fach festgestellt, V_{CA} 1280,
E_A 160; IgE 950 E/ml)

			Contr. - SAB	95	0.01829
			Person F.S.	90	0.01829
			Patient SAB	98	0.00734
			Patient F.S.	98	0.00865

2,6:

Nº39 Po.D. m 6 Jahre 8 Mon. 17/2/77
atypische chronische myeloische
Leukämie
16900/14700

			Contr. - SAB	100	0.01574
			Person F.S.	100	-----
			Patient SAB	95	0.01470
			Patient F.S.		

4,0:

Nº67 Q.A. m 13 Monate 8/12/77
10700/7600
Histiozytosis X (Letterer-Siwe)

			Contr. - SAB		0.00713
			Person F.S.		0.00852
			Patient SAB		0.00723
			Patient F.S.		0.00970

1,1:

Nº53 N.C. w 5 Jahre 3 Mon. 25/8/77
26600/20500
Chronische myelomonozytäre Leukämie
(Erkrankung 1976 entdeckt, Bakterizidie
damals ebenfalls normal, igA 1,2,
IgG 26, IgM 1,4 g/l, Serumlysozym 70mg/l)

			Contr. - SAB	98	0.00955
			Person F.S.	100	0.01250
			Patient SAB	96	0.01665
			Patient F.S.	85	0.01120

2,0:

			Contr. - SAB		
			Person F.S.		
			Patient SAB		
			Patient F.S.		

Tabelle 2

A) Hämatologische Erkrankungen
b) bei Erwachsenen

47

N° Name m/w Alter
Datum
Zahl der Leukozyten $\times$
und phag. Zellen/mm³
Diagnose

NBT-Test
A B

PHAGO-
ZYTOSE
(%)

BAKTE-
RIZIDIE
(k-Wert)

Verh.

B:
ph.Z.

N°18 B.C. w 48 Jahre 30/6/77
36100/20600
Chronisch myeloische Leukämie
(Medikamente: Zyloric 3 Tbl.)

		Kontr.	SAB	---	---	3,1:1
		person	P.S.	100	0.00530	
			SAB	100	0.01656	
		Patient	P.S.	100	0.01023	

N°19 T.F. m 66 Jahre 5/7/77
10100/46500
Chronisch myeloische Leukämie
(Medikamente: Zyloric 3 Tabl.)

		Kontr.	SAB	100	0.00777	2,9:1
		person	P.S.	100	0.00940	
			SAB	100	0.01099	
		Patient	P.S.	98	0.00918	

N° 17 M.R. m 25 Jahre 25/5/77
6600/3600
Subakute myeloische Leukämie
(Fieber mit 38,6°C, Medikamente:
Hydræa 3 Kapseln, Ancotil, Cortancyl,
Pipram, Témesta)

		Kontr.	SAB	100	0.01930	1,8:1
		person	P.S.	--	0.02290	
			SAB	--	0.01500	
		Patient	P.S.	100	0.01600	

N°48 H.M. w 44 Jahre 18/11/76
5500/4800
Chronisch myeloische Leukämie mit
Pyoderma gangraenoposum
(Fieber mit 38,1°C, Medikamente:
Hydræa 1 Tbl., Purinethol 2 Tbl.,
Minocine 2 Kapseln)

		Kontr.	SAB		0.01218	1,8:1
P-S	76 76	person	P.S.		-----	
K-S	78 78		SAB		0.00597	
P-S	66 66	Patient	P.S.		0.00109	

N°49 H.M. (gleiche Patientin wie N°48)
3100/2300 30/11/76

		Kontr.	SAB		0.00687	6,4:1
		person	P.S.		-----	
			SAB		0.00789	
		Patient	P.S.		0.01094	

N° 1 F.J. w 75 Jahre 3/3/77
Idiopathische Knochenmarksinsuffi-
zien
(Medikamente: Périrtrate 2 Tbl, Dicy-
none 6 Tbl., Stromba 50 mg)

K-S.	95 95	Kontr.	SAB	100	0.01047	4,0:1
P-S.	80 80	person	P.S.	100	-----	
			SAB	100	0.00995	
P-S.	88 88	Patient	P.S.	100	0.00922	

N° 2 K.H. m 63 Jahre 11/5/77
1500/ 900
Refraktäre Anämie mit partieller Mye-
loblastose
(+ chron. L.E.Raynaud-Syndrom, transfusions-
bedingte Hypersiderämie/Med.:Dicynone 6 Tbl.
Bécilan, Zyloric, Corti K 10mg)

		Kontr.	SAB		0.01219	0,4:1
		person	P.S.		0.01603	
			SAB		-----	
		Patient	P.S.		0.01609	

A) Hämatologische Erkrankungen

b) bei Erwachsenen

48

Name m/w Alter
Datum
Zahl der Leukozyten
und phag. Zellen/mm
Diagnose

Kontr.-Test

A B

PHAGO-
ZYTCSE

(%)

BAKTE-
RIZIDIE

(%-Wert)

Verf

B:

ph.

N° 12 R.M. w 86 Jahre 2/3/77
3800/ 600
Refraktäre Anämie mit partieller Myelo-
blastose

		Kontr.-	SAB	100	0.01908
		person	P.S.		
		Patient	SAB		
			P.S.	98	0.01726

2,6:

N° 62 L.A. m 66 Jahre 20/12/77
4100/2700
Sideroblastische refraktäre Anämie

		Kontr.-	SAB	100	0.01577
		person	P.S.	100	0.00806
		Patient	SAB	100	0.00777
			P.S.	100	0.01047

N° 3 R.J.L. m 20 Jahre 9/11/76 K-S.
8300/4200
familiäre Erythropoiesestörung mit P-S.
gehäuften Infektionen
(Medikamente: Lincocine 1,2g/Tanderil,
Pyostacine 2g/Komplement (CH 50) und
Lymphoz. transf.test ↓) P-S.

90	90	Kontr.-	SAB	95	0.01741
90	81	person	P.S.		
90	56	Patient	SAB	86	0.01950
80	56		P.S.		0.00756

1,8:

N° 4 R.J.L. (gleicher Patient wie
N° 3)
14400 / 6200

		Kontr.-	SAB		0.00687
		person	P.S.		
		Patient	SAB		0.01734
			P.S.		0.00920

6,4:

N° 5 R.J.L. (gleicher Patient wie N° 3)
13200/12000 9/12/76

		Kontr.-	SAB		0.01404
		person	P.S.	98	-----
		Patient	SAB		0.00629
			P.S.	98	0.00499

3,6:

N° 59 R.J.L. (gleicher Patient wie N° 3)
12800/ 9000 1/2/78

		Kontr.-	SAB		-----
		person	P.S.		0.00280
		Patient	SAB		0.00469
			P.S.	100	0.00962

1,7:

(Medikamente: Persantine 75 2 Tbl.)

N° 9 L.M.J. w 63 Jahre 6/1/77
3300/2500 K-S.
Autoimmun-hämolytische Anämie P-S.
(Komplement CH 50 stark verringert)
Autoantikörper Anti IgG nachge-
wiesen.

P-S.

96	90	Kontr.-	SAB	100	0.01902
88	80	person	P.S.	100	
		Patient	SAB	99	0.02286
94	78		P.S.	98	0.00677

4,1:

A) Hämatologische Erkrankungen

49

b) bei Erwachsenen

Verh.

B:
ph.Z.

N^o Name m/w Alter
Datum
Zahl der Leukozyten x
und phag. Zellen/mm³
Leukozytose

WRT-Test

A B

PHAGO-
ZYZOSE

(%)

BAKTE-
RIZIDIE

(k-Wert)

N^o 11 B.A. w 63 Jahre 3/3/77
7900/ ?

Lymphoblastosarkom
(Stadium IV B a)

K-S.	100	80	Kontr.-	SAB	100	0.01047	4,1:1
P-S.	98	80	person	P.S.	100	-----	
K-S.	98	76	Patient	SAB	98	0.00938	
P-S.	98	75		P.S.	100	0.01156	

N^o 56 T.M. w 34 Jahre 7/7/77
6200/5600

Malignes Lymphom
(undifferenziert)
(Medikamente: Totapen 4g, Salazopyrin,
erhebliches entzündliches Syndrom)

		Kontr.-	SAB	100	0.01991	1,7 : 1
		person	P.S.	100	0.00975	
		Patient	SAB	100	0.00245	
			P.S.	100	0.01072	

		Kontr.-	SAB		
		person	P.S.		
		Patient	SAB		
			P.S.		

		Kontr.-	SAB		
		person	P.S.		
		Patient	SAB		
			P.S.		

		Kontr.-	SAB		
		person	P.S.		
		Patient	SAB		
			P.S.		

		Kontr.-	SAB		
		person	P.S.		
		Patient	SAB		
			P.S.		

		Kontr.-	SAB		
		person	P.S.		
		Patient	SAB		
			P.S.		

N^o Name m/w Alter
Datum
Zahl der Leukozyten $\times$
und phagoz. Zellen/mm³
Diagnose

PHN-Test

PHAGO-
ZyTOSE

SABT-
RIZIDIT

Verh.

B:

ph. Z

N^o 20 C.F. m 4 Jahre 20/1/77
11100/7200

häufige Infektionen (Bronchiektasen)
(Med.: TAO 6 Meßb., Fieber mit 38,4°C)
(Phagozytose unvollständig)
(LTT für PHA und PWM verringert,
IgA 0,3, IgG 3,6, IgM 0,2g/l)

		Kontr.	SAB	100	0.01184
		Person	P.S.	100	---
		Patient	SAB	100	0.00954
			P.S.	98	0.00288

2,6:1

N^o 31 B.M. m 1 Jahr 9/12/76
8000/3000

häufige Infektionen
(IgA 0,2, IgG 5,0, IgM 0,7 g/l)

		Kontr.	SAB		0.01404
		Person	P.S.		---
		Patient	SAB	98	0.01614
			P.S.	95	0.01093

3,7:1

N^o 36 D.S. m 7 Jahre 1 Mon. 28/6/77
häufige Infektionen (Bronchialdila-
tation)
(Medikamente: Clamoxyl 1,5g)
(IgA 0,1, IgG 3,0, IgM 0,2 g/l)

		Kontr.	SAB	100	0.01252
		Person	P.S.	100	0.01043
		Patient	SAB	100	0.01510
			P.S.	94	0.02210

2,0:1

N^o 55 G.A. m 2 Jahre 1 Mon. 15/9/77
14500/4400
häufige Infektionen
(IgA 0,3, IgG 2,2, IgM 0,4g/l)

		Kontr.	SAB	100	0.01782
		Person	P.S.	100	0.02138
		Patient	SAB	98	0.01473
			P.S.		0.02850

3:1

N^o 38 C.C. w 6 Jahre 5 Mon. 31/3/77
häufige Infektionen

		Kontr.	SAB	100	0.02676
		Person	P.S.	100	0.00722
		Patient	SAB	100	0.01670
			P.S.	100	0.01903

3,3:1

N^o 44 L.N. w 2 Jahre 9 Mon. 12/5/77
5300/4000
häufige Infektionen
(Bronchopneumonien)

		Kontr.	SAB	100	0.01261
		Person	P.S.		0.01241
		Patient	SAB		0.02462
			P.S.	92	0.02860

1,4:1

N^o 28 B.D. m 7 Monate 29/6/77
18800 / 11800
häufige Infektionen
(LTT vermindert)

K-S.	98	95	Kontr.	SAB		0.01043
P-S.	95	90	Person	P.S.		0.00212
K-S.	98	98	Patient	SAB		0.01377
P-S.	98	95		P.S.	97	0.01779

2,0:1

B) Häufige Infektionen und Immundefizite
bei Kindern

51

N ^o	Name m/w	Alter
		Datum
	Zahl der Leukozyten $\times$	
	und phagoz. Zellen/mm ³	
	Diagnose	

NBT-Test	
A	B

PHAGO- ZYTOSE	BAKTE- RIZIDIE
(%)	(K-Wert)

Verh.
B:
ph.Z.

N^o 33 B.A. w 15 Jahre 3/11/76
4600/3500
Häufige Infektionen und kutanomuköse
Candidiasis
(Medikamente: Lévamisol 1/2 Tbl.
teilweises Defizit der zellulären
Immunität, LTT bei Candidine positiv)

		Kontr.-	SAB		0.01277
		person	P.S.		
			SAB		0.01604
		Patient	P.S.	98	0.00827

0,7:1

N^o 37 P.J. m 11 Jahre 10/3/77
Häufige Infektionen
(Syndrom der humoralen Überstimulierung
mit teilweisem Defizit der zellulären
Immunität/IgA 6, IgG 22,5, IgM 1 g/l)

		Kontr.-	SAB	100	0.00807
		person	P.S.	100	0.00896
			SAB	92	0.01573
		Patient	P.S.	96	0.01203

2,0:1

N^o 29 E.T. m 12 Monate 27/1/77 K-S.
20000/15600
häufige Infektionen und rheumatoide P-S.
Arthritis (aktives Stadium)
(LTT global vermindert, Gammaglobuli- K-S.
ne erhöht IgA 3,6, IgG 13,2, IgM 2g/l) P-S.

85	85	Kontr.-	SAB	100	0.02199
80	80	person	P.S.	100	
80	80		SAB	95	0.01818
76	76	Patient	P.S.	96	0.01063

4,8:1

N^o 30 E.T. (gleicher Patient wie N^o 29)
10900/6100

		Kontr.-	SAB	96	0.01168
		person	P.S.	95	
			SAB	95	0.02019
		Patient	P.S.	96	0.01478

4,1:1

N^o 61 M.A. w 3 Monate 18/10/77
13600/10600
maligne Lymphohistiozytose (Thymus-
dysplasie)
(histologisch Infiltration von eosino-
philen Zellen/Medikamente: Céphaloject
500 mg, Gentalline 10 mg)

		Kontr.-	SAB		0.01341
		person	P.S.		0.01225
			SAB	90	0.00116
		Patient	P.S.	92	

0,8:1

		Kontr.-	SAB		
		person	P.S.		
			SAB		
		Patient	P.S.		

		Kontr.-	SAB		
		person	P.S.		
			SAB		
		Patient	P.S.		

N^o Name m/w Alter
Datum
Zahl der Leukozyten,
und phagoz. Zellen/mm³
Diagnose

Test

PHAGO-
ZYTOSE

FAKTE-
LIZIDIN

Verh.
B:
ph.

N^o 41 P.F. m 1 Jahr 6 Mon. 15/6/77

15400/10800

Kongenitale Ichthyosis und Septikämie
(Medikamente: Nidina 6 x 120 Tr.)

		Contr.	SAB	100	0.00712
		Person	P.S.	98	0.00469
		Patient	SAB	100	0.01424
			P.S.	100	0.01161

2,0:

N^o 42 C.P. m 12 Jahre 6 Mon. 30/3/77

6900/4300

Impetigo
(Phagozytose unvollständig,
IgE 880 E/ml)

		Contr.	SAB	100	0.00885
		Person	P.S.	100	0.00990
		Patient	SAB	100	0.00436
			P.S.	100	0.00897

2,9:

N^o 43 C.P. (gleicher Patientin wie N^o 42)

25/5/77

		Contr.	SAB		0.01930
		Person	P.S.		0.01488
		Patient	SAB		0.01612
			P.S.		0.01902

1,8:

N^o 46 O.M. w 1 Jahr 6 Mon. 26/5/77

neonataler Herpes
(Medikamente: Aracytine, Solaskyl,
IgA 1,9, IgG 16,5, IgM 2,6g/l)

		Contr.	SAB		0.01336
		Person	P.S.		0.00853
		Patient	SAB		0.00913
			P.S.		0.00940

2,2:

N^o 60 H.M.F. w 16 Jahre 5/1/78

9800/8300

endogenes Ekzem

		Contr.	SAB		0.01075
		Person	P.S.		0.01080
		Patient	SAB	100	0.00221
			P.S.	100	0.00268

0,9:1

N^o 57 P.J.P. m 34 Jahre 23/3/78

7600/5100

Ekzem

		Contr.	SAB		0.01548
		Person	P.S.		0.01445
		Patient	SAB	100	0.00374
			P.S.	100	0.00627

1,0:1

		Contr.	SAB		
		Person	P.S.		
		Patient	SAB		
			P.S.		

C) Dermatologische Erkrankungen

53

Nº	Name m/w	Alter	Datum
	Zahl der Leukozyten z		
	und phagoc. Zellen/mm		
	Diagnose		

WAT-Test

PHAGO-
ZYTOTOSEBAKTE-
RIZIDIE

Verh.

B:

ph.Z.

A B

(%)

(K-Wert)

Nº 65 F.C. w 16 Jahre 14/12/77

10100/ 9000

starke Akne

		Kontr.	SAB	100	0.00866
		person	P.S.		0.00312
		Patient	SAB	100	0.00835
			P.S.		0.00895

1,4:1

Nº 66 F.C. (gleiche Patientin wie Nº 65)

		Kontr.	SAB	100	0.01756
		person	P.S.	100	0.02449
		Patient	SAB	100	0.01024
			P.S.	96	0.02012

0,9:1

Nº 58 A.P. m 23 Jahre 15/3/78

8500/6600

starke Akne

(Medikamente: Equanil 3 Tabl., 1/2 Tbl.
Sécobarbital, 1/2 Tbl. Amobarbital, Rovam-
ycine 4g)

		Kontr.	SAB		0.01783
		person	P.S.		0.01331
		Patient	SAB	100	0.00888
			P.S.	100	0.00585

1,2:1

Nº 7 J.R. w 50 Jahre 17/2/77

5700/3300

palmoplantare Pustulose
(inaktives Stadium)

Medikamente : Ø

		Kontr.	SAB	100	0.01766
		person	P.S.	100	-----
		Patient	SAB	100	0.01642
			P.S.	98	0.01550

4,0:1

Nº 13 C.E. w 56 Jahre 24/2/77

6000 /3900

palmoplantare Pustulose
(inaktives Stadium)

Medikamente: Forlipid

		Kontr.	SAB		0.01722
		person	P.S.		-----
		Patient	SAB		0.00149
			P.S.	100	0.00550

2,2:1

Nº 14 C.E. (gleiche Patientin wie Nº 13)
(leichter Schub)

		Kontr.	SAB	96	0.01909
		person	P.S.	95	-----
		Patient	SAB		0.01255
			P.S.	100	0.01037

1,7:1

		Kontr.	SAB		
		person	P.S.		
		Patient	SAB		
			P.S.		

N° Name m/w Alter
Datum
Zahl der Leukozyten
und phagoc. Zellen/mm³
Diagnose

Test

PHAGO-
ZYTOSE

SAFT-
RIZIDIT

Verh

3:

ph.

(%) (%-Wert)

N° 8 M.M. m 78 Jahre 5/5/77
11500/8100
generalisierte pustulöse Psoriasis
(Medikamente: Persantine, Polaramine, Ar-
tane, Tranxène, Sintrom, Prêtonine,
Digoxine, Tetracycline, Bisolvon, Pyost-
acine, Théralène, Trivastal)

		Contr.	SAB	97	----
		Person	P.S.	98	0.01650
			SAB	98	0.01689
		Patient	P.S.	95	0.01554

1,4:

N° 50 M.J. w 33 Jahre 5/5/78
15000/9600
chronische Staphylokokkeninfektion der
Haut
(Medikamente: Keflin, Nebcine)
(Tests wurden in Patientenplasma durch-
geführt, LTT bei PPD und PWM verringert)

		Contr.	SAB	98	0.01690
		Person	P.S.	98	0.00841
			SAB	98	0.01384
		Patient	P.S.	85	0.00914

1,0:

N° 52 M.J. (gleiche Patientin wie N° 50)
8/9/77

		Contr.	SAB	100	0.00975
		Person	P.S.	100	0.00809
			SAB	100	0.00762
		Patient	P.S.	95	0.00789

2,4:

N° 45 L.M.A. w 29 Jahre 21/9/77
7900/7000
chronische Furunkulose
(Medikamente: Tétracycline, Ultra-
levures)

		Contr.	SAB	100	0.01418
		Person	P.S.	100	0.00953
			SAB	100	0.00596
		Patient	P.S.	100	0.00620

1,4:

N° 10 Q.A. w 62 Jahre 16/6/77
5900 / 4200
infektiöse Parakeratose

		Contr.	SAB	100	0.01034
		Person	P.S.	100	0.01527
			SAB	100	0.00988
		Patient	P.S.	100	0.00954

3,2:

N° 63 L.M.L. w 60 Jahre 11/5/78
4000 / 3600
nekrotisches Erysipel
(Medikamente: Pénicilline, Largactil,
Haldol, Artane, Lespénéployl)

		Contr.	SAB		0.01646
		Person	P.S.		0.00534
			SAB	100	0.00708
		Patient	P.S.	92	0.00501

1,2:

		Contr.	SAB		
		Person	P.S.		
			SAB		
		Patient	P.S.		

D) Hämochromatosen

55

NO Name m/w Alter
Datum
Zahl der Leukozyten x
und phagoz. Zellen/mm
Diagnose

WBT-Test

A B

PHAGO-
ZYTOSE

(%)

BAKTE-
RIZIDIE

(k-Wert)

Verh.

B:
ph.Z.

NO 24 P.J. m 45 Jahre 6/1/77
6500 /5300
idiopathische Hämochromatose
(Erkrankung kürzlich entdeckt, Serum-
eisen 265 gamma=82%ige Transferrin-
sättigung)

K-S.	90	90	Kontr.-	SAB		0.01902	3,2:1
P-S.	80	80	person	P.S.		-----	
K-S.	80	80	Patient	SAB		0.01234	
P-S.	70	70		P.S.	95	0.01911	

NO 27 G.G. m 50 Jahre 16/12/76
7500/5600
idiopathische Hämochromatose
(Erkrankung kürzlich entdeckt,
Serumeisen 275 gamma= 82%ige Trans-
ferrinsättigung)

			Kontr.-	SAB		0.01025	4,0:1
P-S.	80	78	person	P.S.		-----	
K-S.	94	90	Patient	SAB		0.02115	
P-S.	80	70		P.S.		0.01032	

NO 35 M.R. m 47 Jahre 25/11/76
6900/5800
idiopathische Hämochromatose
(Erkrankung kürzlich entdeckt,
Serumeisen 260 gamma - 90%ige Trans-
ferrinsättigung)

K-S.	96	94	Kontr.-	SAB		0.01266	3,0:1
P-S.	86	86	person	P.S.		-----	
K-S.	88	88	Patient	SAB	90	0.00953	
P-S.	80	70		P.S.		0.01342	

NO 51 H.A. m 50 Jahre 24/2/77
7800 /6900
idiopathische Hämochromatose
(Erkrankung seit 10 Jahren mit Aderlaß
behandelt, Serumeisen 121 gamma = 44%ige
Transferrinsättigung)

			Kontr.-	SAB		0.01909	2,2:1
			person	P.S.		-----	
			Patient	SAB	90	0.02228	
				P.S.	90	0.01660	

NO 23 M.E. m 50 Jahre
5700/5200
sekundäre Hypersiderämie
(Serumeisen 272 gamma = 68%ige
Transferrinsättigung, Desferaltest
normal).

K-S.	85	85	Kontr.-	SAB		0.01064	4,8:1
P-S.	80	80	person	P.S.		-----	
K-S.	90	85	Patient	SAB		0.02199	
P-S.	70	70		P.S.		0.01846	

			Kontr.-	SAB		
			person	P.S.		
				SAB		
			Patient	P.S.		

			Kontr.-	SAB		
			person	P.S.		
				SAB		
			Patient	P.S.		

N^o Name m/w Alter
Datum
Zahl der Leukozyten $\times$
und phagoz. Zellen/mm³
Diagnose

NET-Test

PHAGO-
ZYTOSE

BAKTE-
RIZIDIE

(%)

(k-Wert)

N^o 32 L.S. w 10 Monate 27/4/77

11100/8400

Impfreaktion

		Contr.	SAB	100	0.01924
		Person	P.S.	100	0.01791
		Patient	SAB	100	0.01214
			P.S.	100	0.01726

N^o 34 H.L. m 5 Jahre 5 Mon. 16/6/77

7900 / 5100

Enzephalopathie

		Contr.	SAB	100	0.01034
		Person	P.S.	100	0.00909
		Patient	SAB	96	0.01482
			P.S.	98	0.01786

N^o 40 L.B. m 11 Jahre 5 Mon. 16/12/76

6200/4200

rheumatoide Purpura

		Contr.	SAB		0.01025
		Person	P.S.		-----
		Patient	SAB		0.01392
			P.S.		-----

N^o 47 B.G. w 9 Jahre 2 Mon. 2/6/77

Asthma bronchiale

(IgE 4700 E/ml), spezif. IgE für
Gräser nachgewiesen)

		Contr.	SAB	100	0.00699
		Person	P.S.		0.00594
		Patient	SAB	97	0.00730
			P.S.		0.00834

N^o 54 B.R. m 7 Jahre 5 Mon. 15/9/77

11300/ 9700

Sklerodermie

(Medikamente: Nibiol 5 MeBl.)

(Rheumarosetten mit 13% pos.)

		Contr.	SAB		0.01782
		Person	P.S.		0.00959
		Patient	SAB	100	0.01088
			P.S.	100	0.00806

		Contr.	SAB		
		Person	P.S.		
		Patient	SAB		
			P.S.		

		Contr.	SAB		
		Person	P.S.		
		Patient	SAB		
			P.S.		

E) Sonstige Fälle

57

Name m/w Alter
Datum
Zahl der Leukozyten $\times$
und phagoz. Zellen/mm
Diagnose

NBT-Test	
A	B

PHAGO- ZYTOSE

BAKTE- RIZIDIE

Verh.

B:
ph.Z.

N^o 15 R.Y. m 73 Jahre 25/11/76
14200/13300
Vaskulitis und Septikämie
(Fieber 39,0°C, Medikamente:
Keflin 1g, Gentamycin 40mg,
IgA 6,3, IgG 19,3, IgM 0,6g/l, IgE
600 E/ml, Deviationstest C 1 q++)

K-S.	96	94	Kontr.	SAB		0.01266	3,3:1
P-S.	86	86	person	P.S.		-----	
	92	92		SAB	95	0.01108	
K-S.	76	76	Patient	P.S.		0.00893	

N^o 25 D.H. m 32 Jahre 28/4/77
12500/12100
Rektokolitis mit Pyodermie
(Medikamente: Ganidan 8 Tbl.,
Dogmatil 50 3 Tbl.)

			Kontr.	SAB	96	0.01722	1,7:1
			person	P.S.	95	-----	
				SAB	96	0.01147	
			Patient	P.S.	92	0.01629	

N^o 64 B.A. m 51 Jahre 11/4/78
Rektokolitis mit Pyodermie
(Medikamente: Salazopyrine 6 Tbl.,
Foldine 3 Tbl.)

			Kontr.	SAB		0,01358	2,3:1
			person	P.S.		0.00714	
				SAB		0.00942	
			Patient	P.S.		0.00396	

N^o 22 L.M. w 56 Jahre 6/12/77
7900 /7500
neuromeningeale Kryptokokkose
(Medikamente Fungizone 25 mg,
Ancotil 3 g)

			Kontr.	SAB	100	0.00855	1,0:1
			person	P.S.	100	0.00010	
				SAB	100	0.00680	
			Patient	P.S.	100	0.00508	

N^o 26 B.L. m 65 Jahre 3/2/77
11400/10600
bakterielle Endokarditis
(seit 5 Mon. behandelt, Totapen 8g,
Blutkulturen pos. für Moraxellen,
zirkulierende Immunkomplexe nachge-
wiesen +++)

			Kontr.	SAB	96	0.01168	4,0:1
			person	P.S.	95	-----	
				SAB	90	0.02115	
			Patient	P.S.	75	0.01032	

			Kontr.	SAB			
			person	P.S.			
				SAB			
			Patient	P.S.			

			Kontr.	SAB			
			person	P.S.			
				SAB			
			Patient	P.S.			

F) Leukozytenkonzentrate

58

Name m/w Alter Datum
Zahl der Leukozyten/mm³
%satz Neutrophile

Zahl der
Passagen

PHAGO-
CYTOSE

BAKTERI-
STIE

Verh.B:
ph.2.

(%)

(-Wert)

LK 1 L.E. m 43 Jahre 5/1/77
10200/ 91%
Haemonetics 30
Medikamente: Ø
Ausbeute: 1x10¹⁰ Leukozyten

6

Spender	SAB		0.01124
	auto	100	0.00955
LK	SAB		0.04683
	auto	100	

3,2:1

LK 2 J.A. m 39 Jahre 11/1/77
12100

6

Spender	SAB	97	0.02062
	auto	92	0.01291
LK	SAB		
	auto	51	0.01421

2,6:1

Haemonetics 30
Medikamente: Ø

Ausbeute: 1,5 x 10¹⁰ Leukozyten

LK3 D.M. m 27 Jahre 23/2/77
8500/75%

7

Spender	SAB		0.02011
	auto		0.1102
LK	SAB		
	auto		0.01436

5,3:1

Medikamente : Ø

Haemonetics 30

Ausbeute: 1,7 x 10¹⁰ Leukozyten

LK 4 J.M.B. m 29 Jahre 16/3/77

Haemonetics 30

Medikamente: Ø

Ausbeute: 2,1 x 10¹⁰ Leukozyten

Spender	SAB	100	0.01009
	auto	100	0.00488
LK	SAB		
	auto	90	0.00117

2,8:1

LK 5 B.J. m 23 Jahre 14/4/77

6100/75%

7

Spender	SAB		0.01276
	auto		0.01804
LK	SAB		
	auto		0.00824

3,6:1

Haemonetics 30

Medikamente Ø

Ausbeute: 1 x 10¹⁰ Leukozyten

LK 6 S.D. w 45 Jahre 3/5/77

8100/77%

Haemonetics 30

Medikamente: Ø

Ausbeute: 1x10¹⁰ Leukozyten

8

Spender	SAB	92	0.02958
	auto	90	0.02770
LK	SAB		
	auto		0.01423

0,9:1

LK 7 B.E. m 44 Jahre 29/6/77

12900/50%

8

Spender	SAB	100	0.01412
	auto	100	0.00991
LK	SAB	100	0.00810
	auto	100	0.01037

3,2:1

Haemonetics 30

Medikamente:Ø

Ausbeute: 2 x 10¹⁰ Leukozyten

F) Leukozytenkonzentrate

59

Name m/w Alter Datum
Zahl der Leukozyten/mm³
Anteil Neutrophile

Zahl der
Passagen

PHAGO-
ZYTOSE
(%)

BAKTERI-
ZIDIE
(k-Wert)

Verh.B:
ph.Z.

LK 8 B.P. m 18 Jahre 19/8/77
4700/80%
Haemonetics 30
Medikamente: 200mg Hydrokortison i.v.
Ausbeute: $1,7 \times 10^{10}$ Leukozyten

Spender	SAB		0.00437
	auto		0.00314
LK	SAB		
	auto		0.00814

6,6:1

LK 9 P.L. w 31 Jahre 26/8/77
8000/70%
Haemonetics 30
Medikamente: 200mg Hydrokortison i.v.
Ausbeute: $2,6 \times 10^{10}$ Leukozyten

Spender	SAB		
	auto		0.01323
LK	SAB		
	auto		0.01360

4,7:1

LK 10 G.B. m 45 Jahre 7/9/77
5800 /61%
Fenwal (Filtration in kontinuierlichen
Fluß)
Medikamente: Ø

Spender	SAB		0.01423
	auto		0.01541
LK	SAB		0.00359
	auto		0.00179

2,2:1

LK 11 B.E. m 39 Jahre 17/9/77
13700/83%
Haemonetics 30
Medikamente: Hydrokortison 200mg i.v.
Ausbeute: $2,9 \times 10^{10}$ Leukozyten

Spender	SAB	100	0.02098
	auto	95	0.02274
LK	SAB		
	auto	98	0.02167

0,4:1

LK 12 H.C. w 21 Jahre 20/9/77
7500/78%
Haemonetics 30
Medikamente: Hydrokortison 200mg i.v.
Ausbeute: $2,4 \times 10^{10}$ Leukozyten

Spender	SAB	100	0.01442
	auto	98	0.01458
LK	SAB		
	auto	100	0.02839

1,2:1

LK 13 M.B. w Jahre 27/9/77
5900
Haemonetics 30
Medikamente: Hydrokortison 200 mg i.v.
Ausbeute: $1,9 \times 10^{10}$ Leukozyten

Spender	SAB		0.01681
	auto		0.01735
LK	SAB		
	auto		0.01605

1,4:1

LK 14 L.H. m Jahre 28/9/77
4800/56%
Haemonetics 30
Medikamente: Hydrokortison 200 mg i.v.
Ausbeute: $2,4 \times 10^{10}$ Leukozyten

Spender	SAB		0.01855
	auto		
LK	SAB		0.01031
	auto		0.00857

1,2:1

Tabelle Nr. 15 Mittelwerte (Standardabw.) der k-Werte
n : Zahl der erfaßten k-Werte

Gruppen	k-Werte	k ₁	k ₂	k ₃	k ₄	durchschn. Alter	Verhältnis Bakt.:phagoz.z.
1 (hämatolg. Erkrankungen)	0.0136 (0.0046) n = 20	0.0114 (0.0061) n = 10	0.0115 (0.0054) n = 20	0.0100 (0.0036) n = 21	36,6 J.	2,80	n = 22
2 (Infektionen)	0.0145 (0.0052) n = 12	0.0107 (0.0059) n = 7	0.0152 (0.0057) n = 12	0.0160 (0.0082) n = 11	4,4 J	2,39	n = 12
3 (dermatolog. Erkrankungen)	0.0141 (0.0041) n = 17	0.0112 (0.0055) n = 15	0.0094 (0.0048) n = 18	0.0099 (0.0048) n = 18	32,9 J.	1,82	n = 18
4 (Hämochromatosen)	0.0143 (0.0044) n = 5	n = 0	0.0175 (0.0061) n = 5	0.0156 (0.0037) n = 5	48,4 J	3,44	n = 5
5 (sonstige)	0.0128 (0.0041) n = 10	0.0083 (0.0058) n = 6	0.0118 (0.0042) n = 10	0.0107 (0.0052) n = 9	31,0 J	2,55	n = 10
6 (Leukozyten- konzentrate)	0.0160 (0.0062) n = 13	0.0139 (0.0067) n = 13	0.0172 (0.0199) n = 4	0.0124 (0.0074) n = 13	33,7 J	2,80	n = 14
1 - 6	0.0142 (0.0048) n = 77	0.0115 (0.0060) n = 51	0.0124 (0.0070) n = 69	0.0117 (0.0059) n = 77	30,5 J	2,53	n = 81

Zur Überprüfung, ob sich die k_1 -Werte signifikant unterscheiden, wurde eine Varianzanalyse mit linearen Kontrasten nach Scheffe durchgeführt. Dabei ergaben sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bei (5,71) Freiheitsgraden keine Unterschiede (F - Wert = 0,577). Anschließend wurde eine Varianzanalyse mit linearen Kontrasten nach Scheffe für die k_4 -Werte durchgeführt, wobei allerdings die Voraussetzungen für eine Varianzanalyse nicht streng erfüllt waren (Gleichheit der Varianzen). Bei dieser Varianzanalyse lagen ebenfalls (5,71) Freiheitsgrade vor. Die Nullhypothese ($\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5 = \mu_6$) wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% abgelehnt (F-Wert 2,583).

Bei den anschließenden Paarvergleichen konnten keine Unterschiede gesichert werden.

Außerdem wurde eine Varianzanalyse der Differenzen von k_1 und k_4 mit linearen Kontrasten nach Scheffe für die 6 Gruppen bei (5,67) Freiheitsgraden durchgeführt. Mit F-Wert = 1,723 ergaben sich keine auf dem 5% Niveau signifikanten Unterschiede.

Tabelle 16
Ergebnisse bei hämatologischen Erkrankungen

N ^o	Name	Alter	Diagnose	Phagozytose	Bakterizidie	NBT
a) bei Kindern						
6	R.Jo.	14 Jahre	familiäre Erythropoiesestörung, Immundefizit	----	normal	normal
16	C.P.	14 Jahre	May-Hegglin'sche Erkrankung	normal	normal	---
21	P.D.	5 Jahre	burkittähnliches Lymphoblastosarkom	normal	in autologem Ser.vermindert	--
39	Po.D.	6 Jahre	atypische chronische myeloische Leukämie	normal	normal	----
67	Q.A.	13 Mon.	Histiozytosis X (Letterer-Siwe-Erkrankg.)	---	normal	----
53	N.C.	5 Jahre	chronische myelomonzytäre Leukämie	leichte Ver-ringerung in autolog. Ser.	normal	----
b) bei Erwachsenen						
18	B.C.	48 Jahre	chronische myeloische Leukämie	normal	normal	---
19	T.F.	66 Jahre	chronische myeloische Leukämie	normal	normal	---
17	M.R.	25 Jahre	subakute myeloische Leukämie	normal	normal	---
48	H.M.	44 Jahre	chronische myeloische Leukämie mit Pyoderma gangraenosum	---	in autologem Ser.vermindert	normal
49	"	"	" " "	----	normal	---
1	F.J.	75 Jahre	idiopath.Knochenmarksinsuffizienz	normal	normal	normal
2	K.H.	63 Jahre	refraktäre Anämie mit partieller Myeloblastose	---	normal	---
12	R.M.	86 Jahre	refraktäre Anämie mit partieller Myeloblastose	normal	normal	---
62	L.A.	66 Jahre	sideroblastische refraktäre Anämie	normal	normal	---
3	R.JL.	20 Jahre	familiäre Erythropoiesestörung mit gehäuften Infektionen	leichte Ver-ringerung	in autologem Ser.vermindert	Reduktion, verring.
4	"	"	" " "	--	normal	---
5	"	"	" " "	normal	in autologem Ser.vermindert	----
59	"	"	" " "	normal	normal	---
9	L.MJ.	63 Jahre	autoimmune hämolytische Anämie	normal	in autologem Ser.vermindert	---
11	B.A.	63 Jahre	Lymphoblastosarkom	normal	normal	normal
56	T.M.	34 Jahre	malignes Lymphom	normal	serumunabhängige Verringerung	----

Tabelle 17

Ergebnisse bei häufigen Infektionen und Immundefiziten
bei Kindern

N ^o	Name	Alter	Diagnose	Phagozytose	Bakterizidie	NBT
20	C.F.	4 Jahre	häuf. Infektionen	unvollständig	in autologem Ser. vermindert	---
31	B.M.	1 Jahre	häuf. Infektionen	normal	normal	---
36	D.S.	7 Jahre	häuf. Infektionen	normal	normal	---
55	G.A.	2 Jahre	häuf. Infektionen	normal	normal	---
38	C.C.	6 Jahre	häuf. Infektionen	normal	normal	---
44	L.N.	2 Jahre	häuf. Infektionen	normal	normal	---
28	B.D.	7 Mon.	häuf. Infektionen	normal	normal	normal
33	B.A.	15 Jahre	häuf. Infektionen und kutano-muköse Candidiasis	normal	normal	---
37	P.J.	11 Jahre	häuf. Infektionen	normal	normal	---
29	E.T.	1 Jahr	häuf. Infektionen und rheumatoide Arthritis	in autologem Ser.vermindert	in autologem Ser.vermindert	normal
30	"	"	" " "	normal	normal	---
61	M.A.	3 Mon.	maligne Lymphohi- stiozytose(Thymusdys- plasie)	normal	serumunabhängige Verringerung	---

Tabelle 18

Ergebnisse bei Dermatologischen Erkrankungen

N ^o	Name	Alter	Diagnose	Phagozytose	Bakterizidie	NBT
41	P.F.	1 Jahr	kongenitale Ichthyosis und Septikämie	normal	normal	---
42	C.P.	12 Jahre	Impetigo	unvollständig	normal	---
43	"	"	" "	---	normal	---
46	O.M.	1 Jahr	neonataler Herpes	---	normal	---
60	H.MF.	16 Jahre	endogenes Ekzem	normal	serumunabhängige Verringerung	---
57	P.JP.	34 Jahre	Ekzem	normal	serumunabhängige Verringerung	---
65	F.C.	16 Jahre	starke Akne	normal	normal	---
66	"	"	" "	---	normal	---
58	A.P.	23 Jahre	Akne	normal	serumunabhängige Verringerung	---
7	J.R.	50 Jahre	palmoplantare Pustulose	normal	normal	---
13	C.E.	56 Jahre	palmoplantare Pustulose	normal	serumunabhängige Verringerung	---
14	"	"	" "	normal	in autologem Ser. vermindert	---
8	M.M.	78 Jahre	generalisierte pustulöse Psoriasis	---	normal	---
50	M.J.	33 Jahre	chronische Staphylokokkeninfektion der Haut	in autologem Ser. vermindert	in autologem Ser. vermindert	---
52	"	"	" "	normal	normal	---
45	L.MA.	29 Jahre	chronische Furunkulose	normal	serumunabhängige Verringerung	---
10	Q.A.	62 Jahre	infektiöse Parakeratose	normal	normal	---
63	L.ML.	60 Jahre	nekrotisches Erysipel	normal	serumunabhängige Verringerung	---

Tabelle 19
Ergebnisse bei Hämochromatosen

N ^o	Name	Alter	Diagnose	Phagozytose	Bakterizidie	NET
24	P.J.	45 Jahre	idiop. Hämochromatose	normal	normal	normal
27	G.G.	50 Jahre	idiop. Hämochromatose	---	normal	normal
35	M.R.	47 Jahre	idiop. Hämochromatose	normal	normal	normal
51	H.A.	50 Jahre	idiop. Hämochromatose	normal	normal	---
23	M.E.	50 Jahre	sekund. Hypersiderämie	---	normal	---

Tabelle 20
Ergebnisse bei sonstigen Fällen

N ^o	Name	Alter	Diagnose	Phagozytose	Bakterizidie	NET
32	L.S.	10 Mon.	Impfreaktion	normal	normal	---
34	H.L.	5 Jahre	Enzephalopathie	normal	normal	---
40	L.B.	11 Jahre	rheumatoide Purpura	---	normal	---
47	B.G.	9 Jahre	Asthma bronchiale	normal	normal	---
54	B.R.	7 Jahre	Sklerodermie	normal	in autologem Ser. vermindert	--
15	R.Y.	73 Jahre	Vaskularitis und Septikämie	---	normal	normal
25	D.H.	32 Jahre	Rektokolitis mit Pyodermie	normal	normal	---
64	B.A.	51 Jahre	Rektokolitis mit Pyodermie	--	in autologem Ser. verringert	---
22	L.M.	56 Jahre	neuromeningeale Kryp- tokokkose	normal	normal	---
26	B.L.	65 Jahre	bakterielle Endokar- ditis	normal	normal	---

Tabelle 21

Ergebnisse bei Leukozytenkonzentraten

No	Name	Alter	Verwendete Methode	D	Phagozytose	Bakterizidie	NBT
CL 1	L.E.	43 Jahre	Haem. 30	6	normal	normal	---
CL 2	J.A	39 Jahre	Haem. 30	6	verringert	normal	---
CL 3	D.M.	27 Jahre	Haem. 30	7	---	normal	---
CL 4	J.MB.	29 Jahre	Haem. 30		normal	verringert	---
CL 5	B.J.	23 Jahre	Haem. 30	7	---	normal	---
CL 6	S.D.	45 Jahre	Haem. 30	8	normal	normal	---
CL 7	B.E.	44 Jahre	Haem. 30	8	normal	normal	---
CL 8	B.P.	18 Jahre	Haem. 30 + HC		---	normal	---
CL 9	P.L.	31 Jahre	Haem. 30 + HC	8	---	normal	---
CL10	G.B.	45 Jahre	Fenwal	-	---	verringert	---
CL11	B.E.	39 Jahre	Haem. 30 + HC	8	normal	normal	---
CL12	M.B.	21 Jahre	Haem. 30 + HC	8	normal	normal	---
CL13	M.B.	Jahre	Haem. 30 + HC	7	normal	normal	---
CL14	L.H.	Jahre	Haem. 30 + HC	8	normal	verringert	---

D : Zahl der Passagen
 HC : 200 mg Hydrokortison i.v.

K A P I T E L I V

D I S K U S S I O N

I) DIE TECHNISCHEN GESICHTSPUNKTE

Das Prinzip der Bakterizidietests ist folgendes: man bringt phagozytäre Zellen (neutrophile und eosinophile Granulozyten, Monozyten) in Kontakt mit Bakterien und man bestimmt, wieviele Bakterien nach einer bestimmten Zeit überleben. Als Bakterium verwenden wir den Staphylokokkus aureus. Dieser Keim wird von den meisten Autoren verwendet (31, 90, 92, 98, 106), weil er einfach handzuhaben und klinisch bedeutsam ist.

Das Verhältnis Bakterien/phagozytäre Zellen liegt in beinahe allen unseren Tests zwischen 1 : 1 und 5 : 1 mit einem Mittelwert von 2,6 : 1. Unsere Ergebnisse zeigen, daß der Prozentsatz der Bakterizidie zwischen 1 : 1 und 5 : 1 ziemlich stabil bleibt. In der Literatur schwankt das Verhältnis Bakterien : phagozytäre Zellen sehr weit, von 100 : 1 (27) bis 1 : 3000 (1). Wenn die Zahl der Bakterien sehr groß ist, bringt ihre Agglutination technische Schwierigkeiten mit sich. Viele Autoren verwenden ein Verhältnis von 1 : 1 (35, 36).

Die Zahl der phagozytären Zellen ist immer gleich : 5×10^6 in 1 ml. So kann die Fähigkeit zur Bakterizidie dieser Zellen in vergleichbaren Bedingungen ermittelt werden. (Einige Autoren berücksichtigen nicht die Zahl der Leukozyten oder das Differentialblutbild (22).

Die Untersuchung der Bakterizidie erfolgt mit heparinisiertem Blut. Nach Zusatz einer makromolekularen Substanz zur Beschleunigung der Sedimentierung wird die Leukozytenschicht mit einer Pipette abgehoben. Die so gewonnene Leukozytensuspension wird zweimal in Hanksscher Lösung zur Beseitigung der Gerinnungsfaktoren gewaschen. Die Hankssche Lösung ist gepuffert und isoton. Einige Autoren arbeiten mit Vollblut (22, 35), was unter Umständen das Anheften der Bakterien an die roten Blutkörperchen bewirkt.

Bei unseren Tests befindet sich die Suspension von Bakterien und Leukozyten in 40%igem Serum, was auch in der Literatur beschrieben wurde (1, 47), obwohl einige Autoren nur 8 oder 10% verwenden (27, 31, 106).

Bei 3 unserer Tests wurde Patientenplasma an Stelle von Serum verwendet. Wir glauben nicht, daß dies die Ergebnisse wesentlich beeinflußt. Mickenberg und Mitarbeiter haben ebenfalls mit Patientenplasma gearbeitet (77).

Eine Auswertung von 36 Kontrollwerten zeigt, daß in den ersten 30 Minuten ungefähr 50% der Bakterien getötet werden, anschließend nimmt die Zahl der überlebenden Bakterien regelmäßig ab, um dann nach 2 Stunden im Durchschnitt 18% zu erreichen. Die Streuung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 30 Minuten ist ziemlich groß (1 Standardabweichung = 23%) und könnte Ausdruck einer physiologischen Schwankung in der Auslösung der Bakterizidie sein. Die Streuung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 120 Minuten ist geringer (1 Standardabweichung = 12%). Um den Einfluß technischer Faktoren

gering zu halten, wird in der endgültigen Auswertung aus der Verdünnung 10^{-4} mit der Formel $Y = e^{-k \cdot t}$ eine Regressionskurve für die Bakterizidie berechnet. Somit kann die Bakterizidie für jeden Ansatz mit einem einzigen Wert verglichen werden. Die Abnahme der lebenden Bakterien geschieht nach einem annähernd logarithmischen Modell, wie dies auch von Hoffmann und Bullock beschrieben wurde (56).

Welche Abschnitte der Funktion der Granulozyten werden mit unseren Tests gemessen?

Die Chemotaxis spielt nur eine geringe Rolle, weil die Bakterien und die Leukozyten während der 2 Stunden Reaktionszeit in ständiger Bewegung sind. Es sind vielmehr die Opsonisation, die Phagozytose und die eigentliche Bakterizidie, die das Ergebnis der Reaktion bestimmen. Die Bakterien, die nach 2 Stunden noch überleben sind entweder intrazellulär oder extrazellulär. Einige Autoren schlugen vor, die intra- und die extrazellulären Bakterien zu trennen (1, 56). Diese Techniken (Zentrifugieren, Antibiotika) sind kompliziert und wahrscheinlich ungenau. In Ansätzen mit Staphylokokken ist nach 2 Stunden die Mehrzahl der überlebenden Bakterien angeblich intrazellulär.

Um festzustellen, ob eine Beeinträchtigung der Bakterizidie nicht durch eine größere Störung der Phagozytose vorge-täuscht wird, führen wir systematisch eine Untersuchung der Phagozytose durch.

Zur Untersuchung der Phagozytose läßt man Bakterien und phagozytäre Zellen 20 Minuten inkubieren, führt dann eine Objektträgerfärbung durch und wertet mit dem optischen Mikroskop aus. Diese Technik erlaubt es nicht, die Bakterien auf einem Granulozyten von denen im Innern zu unterscheiden. Jedoch ermöglicht sie unserer Ansicht nach eine ungefähre Beurteilung der Phagozytose.

Um nachzuprüfen, ob eine Verminderung der Bakterizidie durch einen Serumfaktor verursacht wird oder serumunabhängig ist, wurden alle unsere Tests mit Standard-AB-Serum und mit Patientenserum durchgeführt. Wenn der Bakterizidie-test nur im Patientenserum vermindert ist, kann man schließen, daß möglicherweise eine mangelhafte Opsonisation vorliegt oder ein Seruminhibitor vorhanden ist. Über Fälle, in denen die Bakterizidie nur im Patientenserum verringert war, wurde gelegentlich berichtet (51, 77, 83). Jedoch wurde die Suche nach Anomalien, die in Serumfaktoren begründet sind, im Gegensatz zu serumunabhängigen Störungen unseres Wissens nach noch nicht systematisch durchgeführt.

Selbstverständlich wurden alle unsere Tests mit einem Standard durchgeführt (gesunder Blutspender). Es ist notwendig einen Standard zu verwenden, weil die Bakterizidie von der Konzentration und dem pH der Lösungen sowie von einer regelmäßigen Bewegung während 2 Stunden abhängt.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde eine Einteilung in Bakterizidie verringert oder normal vorgenommen. Im Falle einer Verringerung wird angegeben: serumunabhängig oder nur in autologem Serum.

Wenn ein Bakterizidietest eine Verringerung zeigt oder eine technische Störung vorliegt, wird die Untersuchung im Allgemeinen nach 14 Tagen wiederholt. 3 Tests wurden wegen offensichtlicher technischer Störungen (bakterielle Verunreinigungen, oder Pipettierfehler) nicht in die Auswertung aufgenommen.

Bei 13 Patienten wurde der NBT gleichzeitig mit der Bakterizidie durchgeführt. Der NBT-Test erlaubt eine ungefähre Beurteilung des intrazellulären Stoffwechsels. Er scheint ausreichend zu sein, um die schweren Störungen der Bakterizidie wie bei der chronischen septischen Granulomatose festzustellen (116).

II HÄMATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Die Funktion der phagozytären Zellen wurde bei 18 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (6 Kindern und 12 Erwachsenen) untersucht. Diese Patienten verteilen sich auf:

- 6 Fälle von chronischen Leukämien,
- 3 Fälle von refraktärer Anämie,
- 4 Fälle von malignem Lymphom und
- 5 Fälle mit diversen hämatologischen Erkrankungen

1) Chronische Leukämien

Unter diesem Begriff haben wir 4 Fälle von chronisch myeloischer Leukämie, einen Fall von chronisch myelomonozytärer Leukämie bei einem Kind und einen Fall von atypischer chronisch myeloischer Leukämie zusammengefaßt.

- a) Die chronische myeloische Leukämie ist durch eine übersteigerte Granulozytenproduktion charakterisiert, die im Knochenmark, in der Leber und in der Milz geschieht. Fast immer wird das Philadelphia-Chromosom, sowie ein niedriger Wert der alkalischen Leukozytenphosphatase angetroffen. Nach durchschnittlich 3 Jahren wandelt sich die chronische myeloische Leukämie in akute Leukämie um. Während der Entwicklung einer chronisch myeloischen Leukämie kommen Infektionen nicht besonders häufig vor. -zwei der Patienten mit einer chronisch myeloischen Leukämie waren im Initialstadium (B.C. und T.F.).
- ein Patient hatte seit 2 Jahren eine subakute Form (M.R.)
 - eine Patientin hatte eine chronische myeloische Leukämie im Endstadium der Entwicklung (H.M.). Diese Patientin hatte außerdem ein Pyoderma gangraenosum, was für einige Autoren Ausdruck einer Störung der Chemotaxis sein soll(34).

Bei diesen 4 Patienten war die Funktion der phagozytären Zellen normal, mit Ausnahme von H.M., bei der die Bakterizidie in autologem Serum verringert war. Diese Verringerung könnte in Verbindung zur Infektion der Haut bei dieser Patientin oder zur Einnahme von Medikamenten (Hydréa^R = Hydroxyurea und Purinethol^R = 6-Merkaptopurin) stehen. Der NBT-Test war normal. 2 Wochen später hatte sich bei dieser Patientin die Bakterizidie normalisiert. Was den Patienten M.R. betrifft, so ist es interessant anzumerken, daß er Hydréa^R = Hydroxyurea und Cortancyl^R = Prednison einnahm, ohne daß die Bakterizidie beeinflußt wurde. Somit üben in diesem Falle Zytostatika und Kortikoide selbst miteinander keine negative Wirkung auf die Bakterizidie aus.

In der Literatur wird die Funktion der Granulozyten bei der chronisch myeloischen Leukämie im Allgemeinen als normal angesehen, was die Begründung zu Transfusionen dieser Leukozyten an Patienten mit einer ausgeprägten Neutropenie war. Allerdings sind im ultrastrukturellen Bild einige Anomalien bekannt.

Kürzlich untersuchten Pinkerton und Robinson (90) die Funktion der phagozytären Zellen bei der chronischen myeloischen Leukämie. Die Bakterizidie gegenüber Staphylokokken war normal (9 Patienten untersucht). Bei 3 Patienten war die Fähigkeit, Hefen abzutöten vermindert; die Reduktion des NBT-Farbstoffs war bei 10 Patienten beträchtlich verringert.

Odeberg und Mitarbeiter (85) fanden eine Verminderung der Bakterizidie (verwendeter Keim : E. Coli) bei 9 von 17 untersuchten Patienten. Diese Verminderung scheint in einem Verhältnis zum Grad der Leukozytose zu stehen. Die Phagozytose von Hefen war normal.

Olofson und Mitarbeiter (86) wiederholten die Tests der Bakterizidie mit E. Coli bei 23 Patienten mit einer chronisch myeloischen Leukämie: 9 Patienten hatten eine Verringerung, die besonders deutlich zum Zeitpunkt 30 Minuten war. Die Störungen der Bakterizidie standen in einem Verhältnis zur Dauer der Erkrankung; unter Behandlung wurde eine gewisse Besserung der Bakterizidie festgestellt.

El-Maalem und Mitarbeiter (39) untersuchten die Fähigkeit der phagozytären Zellen bei der chronisch myeloischen Leukämie, Hefen (*Candida guilliermondii*) abzutöten. Bei den 12 untersuchten Patienten war diese Fähigkeit herabgesetzt.

Abschließend läßt sich feststellen, daß gewisse funktionelle Störungen der phagozytären Zellen bei einigen Patienten mit einer chronisch myeloischen Leukämie existieren, obwohl im Allgemeinen die Funktion normal ist. Für Störungen kann besonders der Übergang in ein akutes Stadium oder eine infektiöse Komplikation verantwortlich sein. Allerdings werden solche Störungen wahrscheinlich meist durch die große Zahl der Leukozyten kompensiert.

b) Immer noch im Rahmen der chronischen Leukämien untersuchten wir die Funktion der phagozytären Zellen in einem Fall von chronischer myelomonozytärer Leukämie bei einem Kind. Diese Erkrankung beginnt meist vor 4 Jahren und ist gekennzeichnet durch eine erhebliche Splenomegalie, eine starke Leukozytose und eine Vermehrung der Monozyten mit dystrophischen Formen. Die Entwicklung kann schnell zur akuten Leukämie führen, aber manchmal verzögert sie sich über mehrere Jahre, wobei Fälle von offenkundiger Heilung vorkommen (122). Bei unserer Patientin (N.C.) scheint die Erkrankung angeboren zu sein, weil ihre Zwillingsschwester die gleiche Krankheit hat. Als bei unserer Patientin die Krankheit im Alter von 2 Jahren entdeckt wurde, ergab eine Untersuchung der Funktion der Granulozyten ein normales Ergebnis. Jetzt, 3 Jahre später, ist die Bakterizidie immer noch normal; die Patientin erhält keine Medikamente. Die Phagozytose ist in autologem Serum leicht vermindert. In der Literatur wurden einige Patienten mit akuter myelomonozytärer Leukämie und ein 56-jähriger Patient mit chronischer myelomonozytärer Leukämie untersucht. Von 10 Patienten mit der akuten Form hatten 8 eine Störung der Bakterizidie gegenüber einem oder mehreren Bakterien, wohingegen der Patient mit der chronischen Form eine vollkommen normale Bakterizidie hatte (28). Der letztgenannte Fall und unsere Patientin N.C. geben Anlaß zur Vermutung, daß bei der chronisch myelomonozytären Leukämie die funktionelle Reifung der betroffenen Zellen normal abläuft. Was die leichte Verminderung der Phagozytose in autologem Serum betrifft, so haben wir dafür keine Erklärung.

- c) Außerdem wurde noch die Funktion der phagozytären Zellen bei einem 6-jährigen Jungen mit atypischer myeloischer Leukämie oder präleukämischem Zustand untersucht. Die Phagozytose wie auch die Bakterizidie waren normal.

2) Refraktäre Anämien

Die Funktion der phagozytären Zellen wurde bei 3 Patienten mit refraktären Anämien untersucht. Nach Dreyfus (37) unterscheidet man die sideroblastischen refraktären Anämien (1 Patient) von den refraktären Anämien mit partieller Myeloblastose (2 Patienten).

Bei der letzteren Form sind im Knochenmark 5 - 40% Myeloblasten, ohne daß Myeloblasten im peripheren Blutbild erscheinen. Im peripheren Blut findet sich eine Panzytopenie. Die Entwicklung dieser Krankheit ist unvorhersehbar. Zittoun und Mitarbeiter (125) berichten, daß in einer Reihe von 28 Patienten 10 sich in eine akute Leukämie umwandelten. Gelegentlich entwickeln sich die refraktären Anämien mit partieller Myeloblastose über mehrere Jahre. Der Tod kann dann durch eine der Komplikationen der Pazytopenie eintreten.

Retrospektiv war einer unserer Patienten (R.M.) in einem präleukämischem Stadium; bei einem anderen Patienten besteht die Krankheit bereits seit mehreren Jahren (K.H.).

Alle 3 Patienten mit refraktärer Anämie hatten normale Ergebnisse. Es muß angemerkt werden, daß diese Untersuchungen wegen der Neutropenie manchmal schwierig durchzuführen sind und deswegen verschiedene andere Patienten nicht untersucht werden konnten.

In der Literatur wurde die Funktion der Granulozyten bei refraktären Anämien mehrfach untersucht und zwar wegen der eventuellen Bedeutung für die Prognose.

Hakim und Mitarbeiter (52) berichten, daß von 20 Patienten mit einer erworbenen refraktären Anämie 4 eine stärkere Beeinträchtigung der Reduktion des NBT-Farbstoffs hatten und 8 Patienten eine mäßige Verringerung.

Dreyfus (36) zitiert 2 Fälle mit einer funktionellen Störung der Granulozyten. Breton-Gorius und Mitarbeiter (18) berichten über den Fall einer jungen Frau, die 20 Monate in einem präleukämischen Stadium war. Die Bakterizidie war mit *Staphylokokkus aureus* praktisch null. Zusätzlich fehlte die Myeloperoxydase und war die Degranulierung bei einem Teil der Granulozyten gestört.

Ruutu und Mitarbeiter (98) untersuchten die Funktion der phagozytären Zellen bei 17 Patienten mit präleukämischen Syndromen. Diese Autoren verstehen als präleukämisches Syndrom refraktäre Anämien mit Panzytopenie und Dystrophie der Leukozyten, aber ohne partielle Myeloblastose. Bei 3 Patienten bestand eine Verminderung der Chemotaxis und global war die Bakterizidie leicht verringert. Die genannten Beobachtungen zeigen, daß es interessant ist, die Bakterizidie bei präleukämischen Syndromen und refraktären Anämien zu untersuchen. Allerdings wäre es nützlich, über Techniken zu verfügen, die eine Beurteilung der Bakterizidie gestatten, wenn nur sehr wenig Leukozyten im Blut sind. Unsere Ergebnisse, die normal sind, sprechen nicht für eine Störung der Granulozyten. Vielleicht besteht eine funktionelle Störung nur in einem bestimmten Stadium der Erkrankung.

3) Maligne Lymphome

In dieser Gruppe wurden 4 Patienten untersucht (2 Kinder und 2 Erwachsene). Die Bakterizidie war bei 2 Patienten vermindert, wobei die Phagozytose jeweils normal war. Einmal handelte es sich um eine serumunabhängige Verringerung, das andere Mal lag ein Seruminhibitor vor. Die Patientin mit der serumunabhängigen Verringerung (T.M.) hatte ein malignes Lymphom mit undifferenzierten Zellen. Die Störung der Bakterizidie hat bei dieser Patientin wahrscheinlich das Auftreten einer Sepsis begünstigt. Der Patient mit dem Seruminhibitor hatte ein burkittähnliches Lymphom.

Bei den malignen Lymphomen sind die Beeinträchtigungen der zellulären und humoralen Immunität gut bekannt, jedoch wurden tatsächlich nur wenige Untersuchungen über die Funktion der phagozytären Zellen durchgeführt. Sbarra und Mitarbeiter (100) finden eine Störung der Bakterizidie bei mehreren Patienten, besonders in autologem Serum. Cline (28) berichtet bei 9 Fällen von malignem Lymphom über 3 Beeinträchtigungen der Bakterizidie, darunter ein stärkeres Defizit. Bei der Hodgkinschen Erkrankung ist die Funktion der phagozytären Zellen normal (100). Ohne Zweifel sind weitere Untersuchungen notwendig, aber unsere Ergebnisse sprechen für eine Störung der Bakterizidie bei gewissen malignen Lymphomen.

4) Diverse hämatologische Erkrankungen

Es handelt sich dabei um einen Fall von May-Hegglin'scher Erkrankung, einen Fall von autoimmuner hämolytischer Anämie, einen Fall von idiopathischer Knochenmarksinsuffizienz und 2 Fällen von familiärer Erythropoiesestörung.

Die May-Hegglin'sche Erkrankung kommt familiär gehäuft vor und vereinigt Einschußkörper im Zytoplasma der Granulozyten, eine Thrombopenie und Riesenthrombozyten. Ein Teil der Patienten hat Blutungen in sehr unterschiedlicher Häufigkeit und Stärke. Die Hämostase wurde bei dieser seltenen Erkrankung genau untersucht (82, 119), während die Phagozytose und die Bakterizidie noch nie untersucht wurden. Das normale Ergebnis bei unserer Patientin C.P. zeigt, daß die 1 bis 2 Mikron großen Einschußkörper wahrscheinlich keine funktionelle Bedeutung haben.

Die autoimmune hämolytische Anämie ist eine fehlgeleitete Antwort des Immunsystems gegen die eigenen Erythrozyten. Diese Erkrankung kann idiopathisch sein oder sekundär nach verschiedenen malignen Erkrankungen oder Infektionen auftreten. Unsere Patientin (L.M.J.) hatte eine Verringerung der Bakterizidie in autologem Serum, während die Reduktion des NBT-Farbstoffs und die Phagozytose normal waren. Das Komplement (CH 50) war sehr niedrig und Autoantikörper des Typs Anti-IgG wurden festgestellt. Die Verringerung der Bakterizidie in diesem Fall stellt uns mehrere Probleme: ist die Verringerung des Serumkomplements (CH 50) die Ursache oder blockieren die Autoantikörper gewisse Rezeptoren auf den Granulozyten? In vitro können Autoantikörper die Phagozytose inhibieren (88). Oder wirken die Autoantikörper vielleicht als Inhibitoren des intrazellulären Stoffwechsels? Um diese Fragen zu klären, wären ausführlichere Untersuchungen notwendig.

Bei einer Patientin mit idiopathischer Knochenmarksinsuffizienz (F.J.) waren Phagozytose, Bakterizidie und NBT-Reduktion normal.

Von 2 Brüdern mit einer familiären Erythropoiesestörung hatte der eine (R.Jo.) eine normale Bakterizidie und NBT-Reduktion

Dieser Patient hatte auch eine Splenomegalie und eine Hypogammaglobulinämie. Bei seinem Bruder (R.Jl.), bei dem vor einer Splenektomie ebenfalls eine Hypogammaglobulinämie bestanden hatte, wurde zweimal nacheinander eine Verringerung der Bakterizidie in autologem Serum festgestellt. Die Phagozytose war bei diesem Patienten leicht vermindert und die NBT-Reduktion verringert. Die festgestellten Störungen können mit der Erythropoiesestörung zusammenhängen oder aber auf eine bakterielle Infektion zurückgehen, an der der Patient litt. In der Folgezeit normalisierten sich die Störungen der phagozytären Funktionen.

III HÄUFIGE INFEKTIONEN UND IMMUNDEFIZITE BEI KINDERN

Einige Kinder erkranken häufig an besonders schweren Infektionen, so daß ein Immundefizit vermutet wird. Der Organismus verfügt über zwei Arten von Abwehrmechanismen:

1) die unspezifische Immunität

phagozytäre Zellen und gewisse antibakterielle Gewebssubstanzen

2) die spezifische Immunität

- B-Lymphozyten (humorale Immunität)

- T-Lymphozyten (zelluläre Immunität)

Die klinische Bedeutung der phagozytären Zellen wurde bereits besprochen (Seiten **8,12,20,31**).

Das angeborene Fehlen der humoralen Immunität ist unter dem Namen der Brutonschen Erkrankung oder kongenitaler Agammaglobulinämie bekannt. Das Di George Syndrom oder kongenitale Thymusaplasie stellt ein Fehlen der zellulären Immunität dar. Gelegentlich sind die Immundefizite gemischt, wie bei der Agammaglobulinämie des Schweizer Typs. In der Praxis ist das völlige Versagen des Immunsystems sehr selten: wesentlich häufiger ist ein partielles Versagen.

Ein gewisser Grad an Hypogammaglobulinämie ist physiologisch von 3 bis 6 Monaten. Manchmal dauert dies bis zum Alter von 4 Jahren oder länger an. Das partielle Defizit der zellulären Immunität ist ein noch ungenau definiertes Syndrom, dessen Bedeutung von der Durchführung des Lymphozytentransformationstests abhängt.

Insgesamt untersuchten wir 12 Kinder, die häufig an Infektionen erkrankten, zum Beispiel Bronchitis, Gastroenteritis und Otitis. Der Immunstatus dieser Kinder zeigte, daß 5 eine Hypogammaglobulinämie hatten (C.F., B.M., D.S., G.A., R.Jo.*) Der Serum-IgG-Spiegel dieser Kinder lag zwischen 2,7 und 5g/l. 5 Kinder hatten ein partielles Defizit der zellulären Immunität (C.F., B.S., B.A., P.J., E.T), ein Kind hatte

*Anmerkung: R.Jo. ist auch bei den hämatologischen Erkrankungen klassifiziert.

eine maligne Lymphohistiozytose mit Thymusdysplasie (M.A.) und 2 Kinder hatten keine Immunstörungen. Das Alter der Kinder lag im Allgemeinen zwischen 1 und 7 Jahren. Bei einem Kind bestand der Verdacht auf eine rheumatoide Polyarthrititis, der sich 7 Monate später bestätigte. Die Untersuchung der Funktion der Granulozyten wurde bei den 12 Kindern mit dem Ziel gemacht: Störungen zu finden, die manchmal mit Anomalien der spezifischen Immunität vergesellschaftet sind, und um einen Fall von infantiler septischer Granulomatose zu entdecken, einer Erkrankung, die durch das Fehlen der Bakterizidie gekennzeichnet ist (siehe Seite 31)

Außer bei 3 Kindern waren alle Ergebnisse normal. Bei C.F. war die Phagozytose vollständig und die Bakterizidie in autologem Serum vermindert. Bei E.T. waren Phagozytose und Bakterizidie in autologem Serum verringert. Innerhalb einer Woche verschwand dann diese Störung. Bei dem Kind mit der malignen Lymphohistiozytose bestand eine serumabhängige Verminderung der Bakterizidie.

Eine infantile septische Granulomatose konnte nicht festgestellt werden, denn die bei 2 Kindern beobachtete Störung der Bakterizidie war nur in autologem Serum vorhanden. Diese beiden Kinder waren in der akuten Phase einer bakteriellen Infektion, wo gewisse Störungen der Opsonisation und der Bakterizidie häufig angetroffen werden (106). Außerdem wurde dieselbe Beobachtung auch bei 2 Patienten der hämatologischen Patientengruppe gemacht, die an einer akuten Infektion litten. Das Kind mit der malignen Lymphohistiozytose litt ebenfalls nicht an einer infantilen septischen Granulomatose, weil bei der Obduktion nicht die typischen Granulome festgestellt wurden.

In der neueren Literatur hat Vildé die Bakterizidie in 3 Fällen von Hypogammaglobulinämie und in 6 Fällen von schweren und rezidivierenden Infektionen bei Kindern untersucht (118). Bei Hypogammaglobulinämie war die Bakterizidie normal. Bei den häufigen Infektionen bei Kindern wird in 4 Fällen eine gewisse Verringerung der Bakterizidie berichtet. Allerdings berücksichtigt die Arbeit von Vildé nicht die Rolle der Serumfaktoren.

Sterman und Mitarbeiter (109) berichten den Fall eines Jungen mit kongenitaler Agammaglobulinämie und einer Verminderung der Phagozytose von Staph.aureus. Die NBT-Reduktion und die Chemotaxis waren ebenfalls verringert; Seruminhibitoren lagen nicht vor. Durch diese Beobachtung wird die Tatsache unterstrichen, daß Störungen der Granulozyten manchmal mit Störungen der humoralen Immunität gemeinsam vorkommen.

In einer sehr ausführlichen Arbeit haben Mickenberg und Mitarbeiter (77) die Funktion der phagozytären Zellen bei der Hypogammaglobulinämie untersucht. Bei ihren 3 Patienten (Erwachsenen) schwankte der Serum IgG-Wert zwischen 0,4 und 1,2g/l. Im Patientenplasma war die Phagozytose von E. Coli, von Pneumokokken und von Staph.albus und die Zunahme des Stoffwechsels verringert, während die intrazelluläre Bakterizidie normal war. Es handelt sich also um eine ungenügende Opsonisation. Diese Anomalien konnten durch die Zugabe von Gammaglobulinen in vitro beseitigt werden oder durch die vorherige Inkubation der Bakterien in normalem Serum.

Die Ergebnisse von Mickenberg werden von uns nicht bestätigt.

Die Erklärung für die normale Opsonisation bei unseren Patienten kann sein, daß die Gammaglobuline nicht so stark herabgesetzt waren. Andererseits werden unsere Tests in 40%igem Serum durchgeführt, während Mickenberg und Mitarbeiter 10% verwendeten. Zusätzlich scheint *Staphylokokkus aureus* für die Phagozytose weniger Opsonine zu benötigen als andere Bakterien.

IV DERMATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Wir untersuchten die Funktion der Phagozyten bei 14 Patienten mit dermatologischen Erkrankungen (5 Kinder und 9 Erwachsene). Es handelt sich dabei um eine heterogene Gruppe von Krankheiten:

- 1 Fall von angeborener Ichthyosis,
- 1 Fall von Impetigo,
- 1 Fall von neonataler Herpes-Simplex-Infektion,
- 2 Fälle von Ekzem,
- 2 Fälle von Akne,
- 2 Fälle von palmoplantärer Pustulose,
- 1 Fall von generalisierter pustulöser Psoriasis
- 1 Fall von chronischer Staphylokokkeninfektion der Haut,
- 1 Fall von chronischer Furunkulose,
- 1 Fall von infektiöser Parakeratose und
- 1 Fall von nekrotischem Erysipel.

Wir fanden eine serumunabhängige Verringerung der Bakterizidie in beiden Fällen von Ekzem, in einem Fall von Akne, in einem Fall von palmoplantärer Pustulose, in dem Fall von chronischer Furunkulose und in dem Fall von nekrotischem Erysipel. In dem Fall von chronischer Staphylokokkeninfektion der Haut waren die Phagozytose und die Bakterizidie in autologem Serum vermindert. 3 Monate später waren diese Störungen nicht mehr vorhanden. In dem Fall von Impetigo war die Phagozytose unvollständig.

Bei einer herabgesetzten Bakterizidie sind Infektionen und Eiterungen der Haut klassisch. Die ungenügende Funktion der Phagozyten erlaubt es den Bakterien, in die Haut einzudringen. So lassen sich der Fall der Furunkulose und der Fall eines Erysipels erklären. Was die vorübergehende Störung der Phagozytose und der Bakterizidie, die im Verlauf einer chronischen Staphylokokkeninfektion beobachtet wurde, betrifft, so kann eine vorübergehende Verschlimmerung der Erkrankung die Ursache sein. Was die bei 2 Fällen von Ekzem

beobachtete Verminderung der Bakterien angeht, so sollte hier eine größere Patientengruppe untersucht werden. Unseres Wissens nach wurden bisher beim atopischen Ekzem nur Störungen der humoralen und der zellulären Immunität beschrieben (53a). Der Patient mit neonataler Herpes-simplex-Infektion hatte eine normale Bakterizidie. Demgegenüber berichtet Heyne über den Fall eines Neugeborenen mit generalisierter Herpes-Simplex-Infektion, in dem Verlauf eine morphologische und funktionelle Veränderung der Granulozyten auftrat (54). Da jedoch unser Patient bereits weitgehend klinisch gebessert war, kommt das normale Ergebnis der Bakterizidie nicht überraschend,

Für die palmoplantäre Pustulose haben Molin und Mitarbeiter (79) eine gewisse Verminderung der Phagozytose von Hefen beschrieben. Unsere Untersuchung, die eine Beeinträchtigung der Bakterizidie für 1 von 2 Patienten zeigt, bestätigt, daß eine funktionelle Störung vorkommen kann, möglicherweise in Zusammenhang mit der Aktivität der Erkrankung. Für eine weitere Klärung dieses Problems wäre es auch interessant, zu untersuchen, ob Bakterien und Hefen mit denselben Rezeptoren auf der Zellmembran reagieren.

Bei der generalisierten pustulösen Psoriasis wurden eine Beeinträchtigung der Iodination (die ein Index für die Phagozytose sein soll) und eine gewisse Verminderung der Bakterizidie mitgeteilt (73). Ein Patient mit einem Mangel an Myeloperoxydase hatte eine stärkere Verringerung der Bakterizidie (112).

Diese Ergebnisse werden durch unseren Patienten mit generalisierte r pustulöser Psoriasis nicht bestätigt. Obwohl er ein aktives Stadium der Erkrankung mit Leukozytose hatte, war bei ihm die Funktion der Granulozyten normal.

V. HÄMOCHROMATOSEN

Die Funktion der Phagozyten wurde bei 5 Patienten mit Hämochromatose (4 idiopathische Fälle, einmal eine sekundäre Hypersiderämie) untersucht. Ein Patient war seit 10 Jahren in Behandlung, bei den anderen war die Erkrankung erst kürzlich entdeckt worden. Bei diesen war die Eisenbindungskapazität im Serum zwischen 73% und 90% gesättigt. Alle Tests (Phagozytose, Bakterizidie, NBT) waren bei den Patienten mit Hämochromatose normal.

Die Hämochromatose ist durch eine Eisenablagerung in zahlreichen Geweben und Organen und durch eine Fibrose gekennzeichnet, die besonders die Leber betrifft. Die klinischen Zeichen der idiopathischen Hämochromatose sind eine Melanodermie, eine Hepatomegalie, ein Diabetes, die Beteiligung des Herzens, weiterer endokriner Organe, sowie der Gelenke. Kürzlich wurde eine Verbindung zwischen der idiopathischen Hämochromatose und den Gewebsantigenen HLA A 3 und HLA B 14 hergestellt. Neben den idiopathischen Formen gibt es sekundäre Hämochromatosen. Sie können bei Leberkrankheiten, gewissen Blutkrankheiten und als Folge wiederholter Transfusionen auftreten (10, 49).

Eisen(Fe^{2+} oder Fe^{3+}) spielt eine wichtige biologische Rolle als Kofaktor zahlreicher Enzyme (Zytochrome, Katalasen, Peroxydasen). In der Mikrobiologie ist das Eisenion ein für Bakterien und Hefen notwendiger Wachstumsfaktor. Experimentell kann ein Überschuß an Eisen die Anfälligkeit für Infektionen eines Individuums steigern, während ein Eisenmangel die Widerstandskraft fördern soll. Nur um ein Beispiel zu nennen: die intraperitoneale Verabreichung von Eisen hat Candida-Infektionen bei der Maus begünstigt, womit die durch Injektionen von Endotoxin erworbene Resistenz abgeschwächt wurde (38).

Unter normalen Bedingungen ist das ganze Serumeisen beim Menschen oder beim Tier an Transferrin gebunden, einem Transportprotein für Eisen. Die Bindungskapazität für Eisen ist sogar 2 bis 3 mal größer als die Serumeisenkonzentration. Wenn die Sättigung des Transferrins annähernd 100% erreicht, wie das bei der Hämochromatose der Fall ist, ist eine gewisse Anzahl Eisenmoleküle in freier Zirkulation. Somit könnten Infektionen begünstigt werden. Jedoch zeigt die klinische Erfahrung, daß die Hämochromatose nicht besonders zu Infektionen prädisponiert (Dr.med.Brissot, persönl. Mitteilung). Keiner unserer 5 Patienten hatte gehäuft Infektionen. Das Verhältnis zwischen Eisen und der Widerstandskraft gegen Infektionen wird seit mehreren Jahren diskutiert (120). Jedoch sind nur wenige Krankheiten bekannt, die eine Hypersiderämie und gehäufte Infektionen verbinden (möglicherweise die Thalassämie nach Splenektomie).

In vitro fanden Gladstone und Walton (44) eine Hemmung der Bakterizidie durch die Zugabe von Fe^{2+} . Kaplan und Mitarbeiter (62) bestätigten dieses Ergebnis; es soll in Zusammenhang mit der Wegnahme von Wasserstoffperoxyd stehen.

Jedoch arbeiteten beide Untersucher mit Eisenkonzentrationen, die 5 bis 90 Mal über dem normalen Wert lagen, Werten also, die bei der Hämochromatose nie erreicht werden. Deshalb ist unser normales Ergebnis für die Bakterizidie auch vollkommen logisch. Abschließend läßt sich feststellen, daß die Widerstandskraft gegen Infektionen ein komplexes Phänomen ist. Wenn ein Faktor, wie etwa ein erhöhter Eisenwert gegen die Widerstandskraft wirkt, so sind die anderen Mechanismen ausreichend, um den Schutz des Organismus zu gewährleisten.

Was den umgekehrten Fall betrifft, die Eisenmangelanämie, so berichtet Chandra (23), daß die Bakterizidie bei unterernährten Kindern mit Eisenmangelanämie verringert sein soll.

VI. SONSTIGE FÄLLE

Außerdem untersuchten wir die Funktion der Phagozyten bei 10 Patienten mit sonstigen Erkrankungen (5 Kinder und 5 Erwachsene).

Bei den Kindern handelt es sich in einem Fall um eine Impfreaktion, in einem Fall um eine Enzephalopathie, in einem Fall um eine rheumatoide Purpura, in einem Fall um Asthma bronchiale und in einem Fall um Sklerodermie. Alle Ergebnisse waren normal bis auf eine Verminderung der Bakterizidie in autologem Serum bei der Sklerodermie.

Bei den Erwachsenen handelt es sich um einen Fall von Vaskularitis mit Septikämie, um 2 Fälle von Rektokolitis mit Pyodermie, um einen Fall von neuromeningealer Cryptokokkose und um einen Fall von bakterieller Endokarditis. Bei 4 dieser Patienten waren die Ergebnisse normal, 1 Patient mit einer Rektokolitis hatte eine Verringerung der Bakterizidie in autologem Serum.

Bei unserer jungen Patientin mit Asthma bronchiale bestand eine starke Erhöhung der Serum-IgE. Trotzdem war die Funktion der Granulozyten normal. Rapoport und Mitarbeiter (93) untersuchten eine größere Anzahl Kinder mit infektiösem und allergischem Asthma. Diese Autoren fanden eine Verringerung der Phagozytose, der Bakterizidie und von diversen intrazellulären Enzymen. Der Unterschied zu unserer Patientin erklärt sich möglicherweise dadurch, daß ein Teil der Patienten von Rapoport eine akute Infektion hatte, wobei häufiger Störungen der Funktion der Granulozyten auftreten.

Bei der Colitis ulcerosa untersuchten Ward und Mitarbeiter (119a) die Funktion der Granulozyten mit Hilfe des NBT-Tests. Diese Autoren finden eine unspezifische Aktivierung der NBT-Reduktion, die nach ihrer Auffassung mit einer normalen Funktion der Granulozyten kompatibel ist.

Vildé(118) untersuchte die Bakterizidie bei 3 Patienten mit Colitis ulcerosa und fand 2 mal normale Werte und einmal eine Verminderung. Der Patient mit der verminderten Bakterizidie hatte eine akute Komplikation der Erkrankung. Auch unter Berücksichtigung unserer 2 Patienten kann man den Schluß ziehen, daß die Bakterizidie bei der Colitis ulcerosa nur bei akuten Komplikationen gestört ist.

Was die bakterielle Endokarditis angeht, so haben Repine und Mitarbeiter (95) ein Defizit der Bakterizidie beschrieben, das nach der Behandlung verschwand. Da unser Patient seit mehreren Monaten behandelt war, ist das normale Ergebnis nicht überraschend.

VII LEUKOZYTENKONZENTRATE

Zum heutigen Zeitpunkt gehören zur Behandlung einer Infektion bei Agranulozytose eine intensive Antibiotikatherapie und die Transfusion von weißen Blutkörperchen (=Leukozytenkonzentraten). Die Leukozytenkonzentrate haben eine erhebliche Bedeutung gewonnen, seit ihre klinische Wirksamkeit bewiesen scheint. Die praktischen Probleme, die mit der Übertragung von Leukozytenkonzentraten verbunden sind, werden von Russell und Powles in einem kürzlich veröffentlichten Artikel besprochen (97).

Man unterscheidet im wesentlichen 2 verschiedene Methoden, um die Leukozyten von den Erythrozyten zu trennen (Leukopherese):

- die Trennung durch Zentrifugieren; diese Technik ist möglich, weil die weißen und roten Blutzellen zu verschiedenen Zeitpunkten sedimentieren.
- Die Filtration in kontinuierlichem Fluß -sie basiert auf dem Prinzip einer reversiblen Adhäsion der Granulozyten an Nylonfasern.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 9 Phagozytostests und 14 Bakterizidietests vor und nach dem Durchgang durch ein Leukopheresegerät durchgeführt. Dabei sollte untersucht werden, ob ein solcher Durchgang die Funktion der Granulozyten beeinträchtigt.

13 Konzentrate wurden durch intermittierende Zentrifugation gewonnen (Haemonetics 30, 6 bis 8 Passagen). 6 der Spender erhielten 1 Stunde vor Beginn der Leukopherese eine intravenöse Injektion von 200 mg Hydrokortison, um die Granulozytenausbeute zu erhöhen. Bei den zentrifugierten Konzentraten war die Phagozytose 8 mal normal und 1 mal verringert, die Bakterizidie war 11 mal normal und 2 mal verringert. Die nach der Verabreichung von Kortikoiden gewonnenen Granulozyten hatten alle eine normale Phagozytose; die Bakterizidie war einmal verringert und 5 mal normal.

1 Konzentrat wurde durch Filtration gewonnen (Fenwal, Plasma und ACD als Elutionsmilieu). Die Bakterizidie dieses Konzentrats war vermindert (Phagozytose nicht untersucht).

In der Literatur wird die Bakterizidie der durch Zentrifugation gewonnenen Leukozyten im Allgemeinen als normal angesehen, mit oder ohne Kortikoide (105). Benbunam und Mitarbeiter (7) geben an, daß die NBT-Reduktion in einigen Fällen verringert ist. Die normale Funktion der Granulozyten wird durch 11 unserer untersuchten Konzentrate bestätigt. Gelegentlich haben die zentrifugierten Zellen die Tendenz, sich zu verklumpen; dies könnte eine Erklärung für die 2 Fälle mit einer Verminderung der Bakterizidie sein.

Für die durch Filtrieren gewonnenen Konzentrate werden in der Literatur funktionelle und ultrastrukturelle Störungen berichtet. Klock und Bainton (68) verglichen die Funktion normaler Granulozyten mit Konzentraten, die durch Zentrifugieren oder durch Filtration gewonnen wurden. Die durch Filtration gewonnenen Konzentrate hatten eine stark herabgesetzte Bakterizidie, vor allem, wenn wenig Bakterien in Reaktion waren. Die genannten Autoren nehmen an, daß mit dem Kontakt mit den Nylonfasern eine Degranulierung abläuft, die die funktionelle Störung verursacht. Andere Autoren stellen die Frage, ob nicht das Elutionsmilieu die funktionelle Störung hervorruft (97). Das untersuchte Konzentrat bestätigt die Literatur, da die Bakterizidie auch verringert ist.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Funktion der Granulozyten wurde bei 58 Patienten, 71 Kontrollpersonen und mit 14 Leukozytenkonzentraten untersucht. Insgesamt führten wir 62 Phagozytostests, 81 Bakterizidietests und 13 Nitroblau-Tetrazoliumtests durch.

Die untersuchten Patienten verteilen sich auf 18 hämatologische Patienten, 12 Patienten mit gehäuften Infektionen (davon 9 mit Immundefizit), 14 dermatologische Patienten, 5 Patienten mit Hämochromatose und 10 sonstige Fälle.

Die gewonnenen Ergebnisse erlauben folgende Schlüsse:

Im Verlauf der hämatologischen Erkrankungen (chronische Leukämien, refraktäre Anämien, sonstige Erkrankungen) sind die Ergebnisse meist normal. Eine relevante Verminderung der Bakterizidie wird bei 2 Fällen von malignem Lymphom beobachtet. Diese Verminderung ist einmal serumunabhängig und einmal wird sie durch Serumfaktoren bedingt. Im Verlauf einer autoimmunen hämolytischen Anämie fanden wir eine verminderte Bakterizidie in autologem Serum. Bei einem Fall einer familiären Störung der Erythropoiese fanden wir eine vorübergehende Störung der Bakterizidie in autologem Serum.

Im Verlauf gehäufter Infektionen bei Kindern konnten wir keine septische infantile Granulomatose beobachten. Die Kinder mit Immundefizit hatten eine normale Funktion ihrer Granulozyten, ausgenommen ein Kind mit maligner Lymphohistiozytose. Bei 2 Kindern, die an einer akuten Infektion erkrankt waren, bestand eine Verminderung der Phagozytose und der Bakterizidie in autologem Serum.

Im Verlauf dermatologischer Erkrankungen fanden wir eine serum-

unabhängige Verminderung der Bakterizidie bei 2 Fällen von Ekzem, bei einem Fall von Akne, bei einem Fall von palmoplantarer Pustulose, bei einem Fall von Furunkulose und bei einem Fall von nekrotischem Erysipel. Im Verlauf einer chronischen Staphylokokkeninfektion der Haut konnten wir eine vorübergehende Verringerung der Phagozytose und der Bakterizidie in autologem Serum beobachten.

Im Verlauf der Hämochromatosen sind die Ergebnisse normal.

Bei den sonstigen Fällen fanden wir eine Verringerung der Bakterizidie in autologem Serum im Verlauf einer Sklerodermie und einer Colitis ulcerosa.

Die Leukozytenkonzentrate, die durch Zentrifugation gewonnen wurden, haben meist normale Ergebnisse. Die Bakterizidie eines Konzentrats, das durch Filtration gewonnen wurde, ist vermindert. Mit dieser Untersuchung fanden wir 8 mal eine serumunabhängige Verringerung der Bakterizidie und 11 mal eine Verringerung, die durch Serumfaktoren bedingt ist. Dies unterstreicht die Bedeutung der Serumfaktoren für die Funktion der phagozytären Zellen.

An dieser Stelle möchte ich meiner verstorbenen
Lehrer gedenken ,

Herrn Prof.Dr.med.Dr.h.c.G.Berg

(Professor für Innere Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg)
und

Herrn Prof.Dr.med.Y.Coutel

(Professor für Kinderheilkunde an der Universität Rennes)

Allen Ärzten , die es mir erlaubten , ihre Patienten zu untersuchen , möchte ich hiermit danken. (Siehe S.34)

Ganz besonders danken möchte ich

Herrn Prof.Dr.med.J.Bourguet für seine Verdienste um
den Studentenaustausch zwischen Erlangen und Rennes,

Herrn Prof.Dr.med.H.Morel , der es mir gestattete , im Hämato-
logischen Labor der Universität Rennes zu arbeiten,

Herrn Prof.Agr.Dr.med.P.-Y.Le Prisé , der mich mit viel
Engagement in Klinischer Hämatologie unterrichtete,

Herrn Dr.med.B.Genetet , der als Direktor des Bluttransfusions-
zentrum der Universität Rennes ^{mir} jede Unterstützung zuteil-
werden ließ,

Herrn Dr.med.E.Le Gall , Oberarzt der Universitätskinderklinik
in Rennes , der mir das Thema dieser Arbeit vorschlug
und mich während der Durchführung der Untersuchungen
ständig beriet ,

Fräulein J. Lefevre , die mir die verwendeten Labortechniken
beibrachte

Außerdem möchte ich noch danken

Herrn Privatdozent Dr.med.F.Matzkies, Oberarzt der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg, der mich bei der deutschen Abfassung dieser Arbeit beriet,

Herrn Dr.rer.nat.W.Gunselmann, wissenschaftlicher Assistent des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation in Erlangen, für die Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse,

Der Französischen Regierung und dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für ihre finanzielle Unterstützung.

B I B L I O G R A P H I E

(Literaturverzeichnis)

1. Alexander J.W., Windhorst D.B., Good, R.A.:
Improved test for the evaluation of
neutrophil function in human disease
J.Lab. Clin.Med. 72 (1968), 136-148
2. Amicale des Professeurs D'immunologie
Immunologie Tome I, Lille 1976
3. Baehner, R.L.: Disorders of leukocyte function
Adv. in Pediatrics 20 (1973), 323-351
4. Baehner R.L., Boxer L.A., Davis J.:
The biochemical basis of Nitroblue
Tetrazolium reduction in normal human and
chronic granulomatous disease poly-
morphonuclear leukocytes
Blood 48 (1976), 309-313
5. Bainton, D.F.: Sequential degranulation of the 2 types
of polymorphonuclear granules during
phagocytosis of microorganisms
J.Cell. Biol. 58 (1973), 249-264
6. Becker, E.L.: Enzyme activation and the mechanism of
polymorphonuclear leukocyte chemotaxis
in: The Phagocytic Cell in Host
Resistance Ed. by Bellanti J.A. and
Dayton D.H. Raven Press New York, 1975
7. Benbunam, M., Bussel, A., Grange, M.J. Reviron, J., Bernard J.:
Collection by blood cell separator and in
vitro function of normal granulocytes
in: Leukocytes: Separation, Collection and
Transfusion
Academic Press, London, 1975

8. Bernard, J., Levy, J.P.:
Abrégé d'hématologie 3^e édition Masson
Paris, 1976
9. Boehme, B.:
Phagozytosedefekt der Granulozyten bei
zystischer Fibrose
Helv. Paediat.Acta 27 (1972), 607-612
10. Bourcl, M., Simon, M., Hita de Nercy Y., Brissot, P.,
Hespel, J.P.:
Physiopathologie et classification des
hémochromatoses
Rev. Prat. 27 (1977), 339-348
11. Bowers, T.K., Craddock, P.R., Jacobs H.S.:
Acquired granulocyte abnormality during
drug allergic reactions: possible role
of complement activation
Blood 49 (1977), 3 -8
12. Boxer, L.A., Hedley, E.T., Stossel, T.P.:
Neutrophil actin dysfunction and abnormal
neutrophil behavior
N.Eng.J.Med. 291 (1974), 1093-1099
13. Boxer, L.A., Rister, M., Allen, J.A., Baehner R.L.:
Improvement of Chediak-Higashi leukocyte
function by cyclic guanosine monophosphates
Blood 49 (1977), 9 - 17
14. Boyden, S.:
The chemotactic effect of mixtures of
antibody and antigen on polymorphonuclear
leucocytes
J. Exp. Med. 115 (1962), 453 - 466

15. Brandt, L.: Studies on the phagocytic activity of
neutrophilic leukocytes
Dissertation, Stockholm, 1967

16. Breton-Gorius, J.: Pathologie acquise et congénitale des
granulations des polynucléaires
neutrophiles
Rev. Médecine 17 (1976), 2095-2104

17. Breton-Gorius, J., Grange, M.J.:
Fonctions du polynucléaire neutrophile:
phagocytose et bactéricidie
in: Hématologie ed. by Bernard J., Lévy J.P
Varet B., Paris 1976

18. Breton-Gorius, J., Houssay, D., Dreyfus, B.:
Partial myeloperoxydase deficiency in
a case of preleukemia
Brit.J.Haematolog. 30 (1975) 273-288

19. Brune, K.: Hühnergranulozyten: ein Modell für die
antimikrobielle Funktion peroxidasefreier
menschlicher Granulozyten
Blut 26 (1973), 110 - 126

20. Buddecke, E.: Grundriss der Biochemie, 4. Auflg.
Berlin, 1974

21. Burge, P.S., Johnson, W.S., Hayward, A.R.:
Neutrophil pyruvate kinase deficiency
with recurrent staphylococcal infections:
first reported case
Brit.Med.J. (1976), 742-745

22. Castro, O., Andriole, V.T., Finch, S.C.:
Whole blood phagocytic and bactericidal
activity for staphylococcus aureus
J. Lab. Clin. Med. 80 (1972), 857-870
23. Chandra, R.K.: Reduced bactericidal capacity of polymorphs
in iron deficiency
Arch. Dis. Childh. 48 (1973), 864-866
24. Chusid, M.J., Gallin, J.I., Dale, D.C., Fauci, A.S., Wolff, S.M.
Defective polymorphonuclear leukocyte
chemotaxis and bactericidal in a boy with
recurrent pyogenic infections
Pediatrics 58 (1976) 513-520
25. Clark, R. AF., Kaplan, AP.:
Eosinophil leucocytes: structure and
function
Sem. Haematol. 4 (1975) 635-649
26. Clark, R.A., Olsson, I., Klebanoff, S.J.:
Cytotoxicity for tumor cells of cationic
proteins from human neutrophil granules
J. Cell. Biol. 70 (1976), 719-723
27. Clawson, C.C., Repine, J.E.:
Quantitation of maximal bactericidal
capability in human neutrophils
J. Lab. Clin. Med. 88 (1976), 316-327
28. Cline, M.J.: Defective mononuclear phagocyte function
in patients with myelomonocytic leukemia and
in some patients with lymphoma
J. Clin. Invest. 52 (1973), 2185-2190

29. Cline, M.J., Lehrer, R.I.:
D-aminoacid oxidase in leukocytes:
a possible D-aminoacid linked
antimicrobial system
Proc. Nat. Acad. SCI(Wash.)
62 (1969), 756-763
30. Coquin, Y., Dreyfus, B.:
Leucocytopathies in:
Le Sang ed. by Dreyfus B., 2^eéd.,
Paris, 1975
31. Craddock, P.R., Yawata Y., et al:
Acquired phagocyte dysfunction - a
complication of the hypophosphatemia
of parenteral hyperalimentation
N. Eng. J. Med. 290 (1974) 1403-1407
32. Daniel, M.T.:
Les anomalies de la morphologie des
polynucléaires neutrophiles in:
Hématologie ed. by Bernard J., Lévy J.P.
Varet B., Paris, 1976
33. De Chatelet, L.R.; Mc Phail, L.C., Shirley, P.S.:
Effect of cyanide on NADPH Oxidation
by granules from human polymorphonuclear
leukocytes
Blood 49 (1977) 445-454
34. Deschamps, P., Leroy, D., Dresch, C., Michel, M.:
Déficits immunitaires au cours d'un
pyoderma gangrenosum associé à une
polyglobulie vraie
Nouv. Pr.Méd. 6 (1977) 2339-2341

35. Do -An-Hung: La bactéricidie. Son exploration par la technique de Castro
Dissertation, Toulouse, 1974/75

36. Dreyfus, B.: Granulocytopathies acquises au cours des leucémies et des anémies réfractaires
Nouv.Rev.Fr. Hématol. 13 (1973) 243-248

37. Dreyfus, B.: Les insuffisances médullaires acquises qualitatives primitives ou anémies réfractaires. In: Hématologie ed. by Bernard J., Lévy, J. P., Varet, B., Paris, 1976

38. Elin, R.J., Wolff, S.M.: The role of iron in nonspecific resistance to infection induced by endotoxin
J. Immunol. 112 (1974), 737-745

39. El-Maalen, H., Fletcher, J.: Defective neutrophil function in chronic granulocytic leukaemia.
Br. J. Haematol. 34 (1976) 95 - 103

40. Eschenbach, C., Buedenbender, B.: Ingestions- und NBT-Reduktionskapazität neutrophiler Granulozyten bei Trisomie 21
Klin. Wschr. 54 (1976) 1147 - 1151

41. Frei, J., Jemelin, M., Aleyassine, H.: Le métabolisme énergétique du leucocyte in: Exposés Annuels de Biochimie Médicale ed. by Polonovski, J., Paris 1969

42. Frei, P.C., Leimgruber, A.:
Existe-t-il une pathologie du chimio-
tactisme chez l'homme?
Sem. Hôp. 51 (1975) 1683-1688
- 42a Fuenfer, M.,E., Olson, G.E., Polk, H.C.:
Effects of corticosteroids upon the
phagocytic bactericidal capacity of
neutrophils
Surgery 78 (1975) 27-33
43. Gallin, J.I.: Abnormal chemotaxis: cellular and
humoral components in:
The Phagocytic Cell in Host Resistance
ed. by Bellanti J.A., Dayton, D.,
Raven Press, New York, 1975
44. Gladstone, G.P., Walton, E.:
The effect of iron and haematin on
the killing of staphylococci
by rabbit polymorphs
Br. J. Exp. Path. 52 (1971) 452-464
45. Gotch, F.M., Spry, C.J.F., Mowat, A.G., Beeson, P.B.,
MacIennan, I.C.M.:
Reversible granulocyte killing defect
in anorexia nervosa
Clin.Exp. Immunol. 21 (1975) 244-249
46. Grange, M.J.: Fonctions du polynucléaire neutrophile:
motilité et chimiotactisme
in: Hématologie ed. by Bernard J.,
Lévy J.P.,
Varet B., Paris, 1976

47. Grange, M.J., Eche, F., Dresch, C., Najean, Y.:
A new method for measuring simultaneously
the phagocytic and bactericidal capacity
of human leukocytes
Biomedicine 23 (1975) 414 - 418

48. Grogan, J.B., Miller, R.C.:
Impaired function of polymorphonuclear
leukocytes in patients with burns and
other trauma
Surg. Gyn. Obst. 137 (1973) 784-788

49. Guillon, J., Charbonnel, B.:
Les hémochromatoses dites idiopathiques
Rev. Prat. 27 (1977) 369-375

50. Gupta, R.C., La Force, F.M., Mills, D.M.:
Polymorphonuclear leukocyte inclusions and
impaired bacterial killing in patients
with Felty's syndrome
J. Lab. Clin. Med. 88 (1976) 183-193

51. Haferkamp, O., Bueltmann, B., Kleeberg, U.R., Haas, R.J.,
Borowski, K., Wildfeuer, A., Schachenmayr,
W., Heymer, B., Niethammer, D.,
Kleihauer, E.:
Serumabhängige Funktionsstörungen von
Granulozyten
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 182-189

52. Hakim, J., Boivin, P., Boucherot, J., Troube, H.:
Granulocytopathies acquises
Nouv. Rev. Fr. Hématol. 14 (1974) 284-291

53. Hakim, J., Cramer, E.:
Equipment enzymatique et métabolisme du
polynucléaire neutrophile pendant la
phagocytose
Rev. Medicine 17 (1976) 2077-2086
- 53.a Hanifin, M., Lobitz, W.C.:
Newer concepts of atopic dermatitis
Arch.Dermatol. 113 (1977) 663-670
54. Heyne, K.:
Granulozyten-Nekrobiose bei generalisierter
Herpes-simplex-virusinfektion des Neuge-
borenen
Helv.Paediat.Acta 29 (1974), 127-134
55. Hill, H.R., Gerard, J.M., Hogan, N.Q:
Hyperactivity of neutrophil leukotactic
response during active bacterial infection
J.Clin.Invest. 53 (1974) 996 - 1002
56. Hoffman, T.A., Bullock, W.A.:
A statistical approach to the polymorpho-
nuclear leukocyte bactericidal assay.

J.Lab.Clin.Med. 81 (1973) 148-156
57. Humbert, J.R.:

Introduction
Sem.Hematol. 12 (1975) 3-5
58. Hurley, J.V.:
Substances promoting leucocyte emigration
Ann.N.Y. Acad.Sci. 116 (1964), 918-935

59. Johnston, R.B., Baehner, R.L.:
Chronic granulomatous disease: correlation
between pathogenesis and clinical findings.
Pediatrics 48 (1971) 730 - 739
60. Jones, D.G., Richardson, D.L., Kay, A.B.:
Neutrophil accumulation in vivo following
the administration of chemotactic factors
Brit.J.Haematol. 35 (1977) 19-24
61. Jungi, W.F., Meuret, G., Senn, H.J.:
Granulozytenclearance und Granulozyten-
kinetik bei myeloproliferativen Syndromen
Schweiz.Med, Wschr. 104 (1974) 133-135
62. Kaplan, S.S., Quie, P.G., Basford, R.E.:
Effect of iron on leukocyte function:
inactivation of H_2O_2 by iron.
Infect.Immun. 12 (1975) 303-308
63. Karnovsky, M.L.: Biochemical aspects of the functions of
polymorphonuclear and mononuclear leuko-
cytes in: The Phagocytic Cell in Host
Resistance ed. by Bellanti, J.A.,
Dayton, D., Raven Press, New York, 1975
64. Keller, H.U., Bessis, M.:
Chemotaxis and phagocytosis in anucleated
cytoplasmic fragments of human peripheral
blood leukocytes
Nouv.Rev.Fr.Hématol. 15 (1975) 439-446
65. Keller, H.U., Borel, J.F., Wilkinson, P.C., Hess, M.W.,
Cottier, H.:
Re-assessment of Boyden's technique for
measuring chemotaxis
J. Immunol.Meth. 1 (1971) 165-168

66. Keller, H.U., Hess, M.W., Cottier, H.:
Physiology of chemotaxis and random
mobility
Sem. Hematol. 12 (1975) 47-57
- 66a Kernbaum, S., Bastin, R.:
Corticoides et fonctions phagocytaires
des polynucléaires neutrophiles humains
Nouv.Pr.Méd.3 (1974) 2386-2390
67. Klebanoff, S.J.: Antimicrobial mechanisms in neutrophilic
polymorphonuclear leukocytes
Sem.Hematol. 12 (1975) 117-142
68. Klock, J.C., Bainton, D.F.:
Degranulation and abnormal bactericidal
function of granulocytes procured
by reversible adhesion to nylon wool
Blood 48 (1976) 149 - 161
69. Klockars, M., Roberts, P.:
Stimulation of phagocytosis by human
lysozyme
Acta Haematol. 55 (1976) 289-295
70. Kontras, S.B., Bodenbender, J.G.:
Studies of the inflammatory cycle in
juvenile diabetes
Am.J.Dis.Child. 116 (1968) 130-134

71. Larson, H.E., Blades, R.:
Impairment of human polymorphonuclear
function by influenza virus
Lancet (1976) 283
72. Lewis, W.H.:
On the locomotion of the PMN neutrophils
of the rat in autoplasm cultures
Bull. Johns Hopk. Hosp. 55 (1934) 273-279
73. Lindgren, S., Stendahl, O:
Phagocytic activity of polymorphonuclear
leukocytes in generalized pustular
psoriasis
Acta Dermatoven. 56 (1976) 229-233
74. Mathieu, G.L.:
Ultrastructure comparée des granulocytes
Dissertation, Toulouse, 1972
75. Mc Phail, L.C., De Chatelet, L.R., Shirley, P.S.:
Further characterization of NADPH
Oxidase activity of human polymor-
phonuclear leukocytes
J. Clin. Invest. 58 (1976) 774-780
76. Meuret, G., Westerhausen, M., Senn, H.J., Pagon, S.:
Determination of the bacteriostatic
capacity of neutrophils and monocytes
in mixed cell populations
Blut 34 (1977) 223-226

77. Mickenberg, I.D., Rott, R.K., Wolff, S.M.:
Leukocytic function in hypogammaglobulinemia
J.Clin.Invest. 49 (1970) 1528-1538
78. Miller, M.E.: Pathology of chemotaxis and random mobility
Sem.Hematol. 12 (1975) 59-82
79. Molin, L., Rajka, G.:
Phagocytic activity of neutrophil
leukocytes in pustulosis palmoplantaris
chronic discoid lupus erythematosus and
erysipelas
Acta Dermatoven. 51 (1971) 138-140
80. Morenz, J.: Mechanismen und Defekte der unspezifischen
Infektabwehr
Allerg. Immun. 20/21 (1974/75) 145-172
81. Mueller-Eberhard, H.J.:
Complement and phagocytosis
in: The Phagocytic Cell in Host Resistance
ed. by Bellanti J.A., Dayton, D.H.,
Raven Press, New York, 1975
82. Najean, Y., Schaison, G., Binet, J.L., Dresch, C., Bernard, J.:
Le syndrome de May-Hegglin
Presse Med. 74 (1966) 1649-1652
83. Niethammer, D., Dieterle, U., Kleihauer, E., Wildfeuer, A.,
Haferkamp, O., Hitzig, W.H.:
An inherited defect in granulocyte function
impaired chemotaxis, phagocytosis and
intracellular killing of microorganisms
Helv. Paediat. Acta 30 (1975) 537-541

84. Niethammer, D., Wildfeuer, A., Kleihauer, E., Haferkamp, C.:
Granulozytendysfunktionen
Klin. Wschr. 53 (1975) 643-652, 739-746
85. Odeberg, H., Olofsson, T., Olsson, I.:
Granulocyte function in chronic granulocytic Leukemia
Br.J.Haematol. 29 (1975) 427-441
86. Olofsson, T., Odeberg, H., Olsson, I.:
Granulocytic function in chronic granulocytic leukemia: II Bactericidal capacity, phagocytic rate, oxygen consumption and granule protein composition
Blood 48 (1976) 581-593
87. Palmblad, J.:
Fasting (acute energy deprivation) in man: effect on polymorphonuclear granulocyte functions, plasma iron and serum transferrin
Scand.J. Haematol. 17 (1976) 217-226
88. Peltier, A.P.:
L'opsonisation
Nouv.Rev.Fr.Hematol. 14 (1974) 247-257
89. Penny, R., Gálton, D.A.G.:
Studies on neutrophil function: II Pathological aspects
Br.J.Haematol. 12 (1966) 633-645
90. Pinkerton, P.H., Robinson, J.B.:
Granulocyte function in untreated acute and chronic granulocytic leukemia
Acta Haematol. 56 (1976) 65-72

91. Quie, P.G.: Pathology of bactericidal power of neutrophils
Sem.Hematol. 12 (1975) 143-160

92. Quie, P.G., White, J.G., Holmes, B., Good, R.A.:
In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes: diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood
J. Clin.Invest. 46 (1967) 668-679

93. Rapoport, Z.Z. et al: Neutrophilenfunktion bei Bronchialasthma
Pediatrija (1974) **Zit. nach** Muench. Med. Wschr. 117(1975) 104

94. Rebuck, J.W., Crowley, J.H.:
A method of studying leukocyte functions in vivo
Ann.N.Y.Acad.Sci. 59 (1955) 757-794

95. Repine, J.E., Clawson, C.C., Burchell, H.B., White, J.G.:
Reversible neutrophil defect in patients with bacterial endocarditis
J.Lab.Clin.Med. 88 (1976) 780-795

96. Rister, M., Froehlich, G., Seiferth, H.:
Chronische septische Granulomatose bei zwei Brüdern
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 2172-2175

97. Russell, J.A., Powles, R.L.:
A practical guide to granulocyte transfusion therapy
J.Clin.Pathol. 29 (1976) 369-379

98. Ruutu, P., Ruutu, T., Vuopio, P., Kosunen, T.U., De la Chapelle A.:
Function of neutrophils in preleukaemia
Scand.J.Haematol. 18 (1977) 317-325
99. Ruutu, T.:
Pharmacologic studies on phagocytosis and
killing of bacteria by human leukocytes
Dissertation, Helsinki, 1972
100. Sbarra, A.J., Shirley, W., Selveraj, R., Mc Ripley, R.J.,
Rosenbaum E.:
The role of the phagocyte in host parasite
interactions: I The phagocytic capabilities
of leukocytes from lymphoproliferative
disorders
Cancer Res. 24 (1964) 1958-1968
101. Seebach, G., Eschenbach, C.:
Zur Entstehung cytoplasmatischer Vakuolen
im in-vitro-Versuch: I Entzündungs-
prozesse
Klin.Wschr. 52 (1974) 678-687
102. Segal, A.W.:
Nitroblue-tetrazolium tests
Lancet (1974) 1248-1260
103. Senn, H.J., Holland, J.F., Banerjee, T.:
Kinetic and comparative studies of
localized leukocyte mobilization in normal
man
J.Lab.Clin.Med. 74 (1969) 742-756
104. Senn, H.J., Jungi, W.F.:
Neutrophil migration in health and
disease
Sem.Hematol. 12 (1975) 27-45

105. Shoji, M., Volger, W.R.:
Effects of hydrocortisone on the yield and bactericidal function of granulocytes collected by continuous-flow centrifugation
Blood 44 (1974) 435-443
106. Solberg, C.O., Hellum, K.B.:
Neutrophil granulocyte function in bacterial infection
Lancet (1972) 727-730
107. Souillet, G., Germain, D., Carraz, M., Veyssere, C.,
Frobert, Y.:
La bactéricidie des polynucléaires neutrophiles
Nouv. Rev. Fr. Hematol. 14 (1974), 257-273
108. Souillet, G., Germain, D., Carraz, M., Vayssere, C.,
Frobert, Y.:
Phagocytose et bactéricidie normales du polynucléaire neutrophile
Sem.Hôpit. 51 (1975) 1689-1700
109. Steerman, R.L., Snyderman, R., Leikin, S.L., Colten, H.R.:
Intrinsic defect of the polymorphonuclear leucocyte resulting in impaired chemotaxis and phagocytosis
Clin.Exp.Immunol. 9 (1971) 939-946
110. Stehr, K., Wahle, H.:
Phagozytosesteigerung durch Aristolochiasäure im Serum
Fortschr.Med. 86 (1968) 781-783
111. Steigbigel, R.T., Lambert, L.H., Remington, J.S.:
Polymorphonuclear leukocyte, monocyte and macrophage bactericidal function in patients with Hodgkin's disease
J.Lab.Clin.Med. 88 (1976) 144-153

112. Stendahl, O., Lindgren, S.:
Function of granulocytes with deficient
myeloperoxidase mediated iodination in a
patient with generalized pustular psoriasis
Scand.J.Haematol. 16 (1976), 144-153
113. Stossel, T.P.: Phagocytosis: recognition and ingestion
Sem.Hematol. 12 (1975) 83-116
114. Sychlový A., Sroczynska, M., Sonta-Jakimczyk, D.:
Reversibler bakterizidaler Leukozytendefekt:
Pseudomonas-Meningitis und Diabetes mellitus
Mschr. Kinderheilk. 124 (1976) 90-92
115. Territo, M.C., Cline, M.J.:
Mononuclear phagocyte proliferation,
maturation and function
Clin.Haematol. 4 (1975) 685-703
116. Truckenbrodt, H., Schwenk, H.U.:
Die septische Granulomatose, eine Funk-
tionsstörung der segmentkernigen Leukozyten
Arch.Kinderheilk. 183 (1971) 299-306
117. Tsan, M.F., Douglass, K.H., McIntyre, P.A.:
Hydrogen peroxide production and killing
of staphylococcus aureus by human
polymorphonuclear leukocytes
Blood 49 (1977) 437-444
118. Vildé, J.L.: Etude de l'activité bactéricide des
leucocytes dans diverses affections
Nouv.Rev.Fr.Hématol. 14 (1974) 301-308

119. Volpe, E., Cuccurrullo, L., Valente, A., Jori, G.P.,
Buonnano, G.:
The May Hegglin anomaly
Acta Haematol. 52(1974) 238-247
- 119a Ward, M., Eastwood, M.A.:
The nitroblue-tetrazolium test in
Crohn's disease and ulcerative colitis
Digestion 14 (1976) 179-183
- 120 Weinberg, E.D.: Iron and susceptibility to infectious
disease
Science 184 (1974) 952-956
121. Weisberger, C., Schaison, G.:
Les leucémies myélomonocytaires du petit
enfant
Actual.Hématol. Paris (1970) 47-58
122. Weinstein, R.J., Young, L.S.:
Neutrophil function in gram-negative
rod bacteremia
J. Clin.Invest. 58 (1976) 190-199
- 122a-Windhorst, D.B., Holmes B., Good R.A.:
A newly defined x-linked trait in man
with demonstration of the Lyon effect
in carrier females
Lancet (1967) 737- 739
123. Winkelstein, J.A.:
La nature et la fonction des opsonines
Rev. Médecine 38 (1976) 2071-2076

124. Yoshinaga, M.: The natural mediator for PMN emigration in inflammation
Immunol. 22 (1972) 393-399
125. Zittoun, R., Certin, M., Audebert, A., Bousser, J.: Evolution des anémies réfractaires.
Rapports avec les leucémies myélo-monocytaires
Ann.Méd.Int. 125 (1974) 593-598

Lebenslauf :

Am 17.4.1953 wurde ich in Nürnberg als Sohn des Justizoberinspektors Heinrich Munker und seiner Ehefrau Berta , geb.Eichhorn geboren.

Ich besuchte das Gymnasium in Hersbruck , wo ich 1972 die Reifeprüfung ablegte , außerdem war ich Austauschschüler in Rennes und in Talence (Frankreich)

Das Medizinstudium begann ich 1972 in Bordeaux und setzte es im darauffolgenden Jahr in Erlangen fort . Im Studienjahr 1976/77 war ich Stipendiat der französischen Regierung und des Deutschen Akademischen Austauschdienstes an der Université de Rennes. Dort war ich als Externer in HNO , Neurologie , Klinischer Hämatologie und Pädiatrie tätig . Daneben arbeitete ich im hämatologischen Labor unter Anleitung von Dr.med.E.Le Gall über das Thema : "Exploration fonctionnelle du polynucléaire au cours de diverses maladies et après séparateur de cellules". Dieses Thema ("Untersuchungen über die Funktion der Granulozyten bei verschiedenen Krankheiten und bei Leukozytenkonzentraten") wurde in Erlangen von Prof.Dr.med.Dr.med.h.c.G.Berg als Dissertation betreut . Das sog.Praktische Jahr absolvierte ich von Oktober 1978 bis September 1979 an den Universitätskliniken in Erlangen (Chirurgie , Dermatologie , Innere Medizin) . Den 3.Teil der Ärztlichen Prüfung bestand ich im Oktober / November 1979 in Erlangen .

Erlangen , im Dezember 1979 ,

H. Munker

